

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

免疫抑制剤

(カルシニューリンインヒビター)

<シクロスポリン製剤>

シクロスポリンカプセル10mg「サンド」

シクロスポリンカプセル25mg「サンド」

シクロスポリンカプセル50mg「サンド」

Ciclosporin Capsules 10mg・25mg・50mg [SANDOZ]

剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	シクロスポリンカプセル10mg「サンド」： 1カプセル中に日局シクロスポリン10mgを含有する。 シクロスポリンカプセル25mg「サンド」： 1カプセル中に日局シクロスポリン25mgを含有する。 シクロスポリンカプセル50mg「サンド」： 1カプセル中に日局シクロスポリン50mgを含有する。
一般名	和名：シクロスポリン (JAN) 洋名：Ciclosporin (JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年 2月15日 薬価基準収載年月日：2021年12月10日 販売開始年月日：2022年 3月 9日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：サンド株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 受付時間：9：00～17：00（土・日、祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.sandoz.jp/medical/index.html

本IFは2021年12月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11

V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 薬理作用	25
VII. 薬物動態に関する項目	32
1. 血中濃度の推移	32
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 母集団（ポピュレーション）解析	35
4. 吸収	35
5. 分布	35
6. 代謝	36
7. 排泄	37
8. トランスポーターに関する情報	37
9. 透析等による除去率	38
10. 特定の背景を有する患者	38
11. その他	38
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39
1. 警告内容とその理由	39
2. 禁忌内容とその理由	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
5. 重要な基本的注意とその理由	40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	41
7. 相互作用	43
8. 副作用	51
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
10. 過量投与	54
11. 適用上の注意	54
12. その他の注意	54

IX. 非臨床試験に関する項目	56
1. 薬理試験	56
2. 毒性試験	56
X. 管理的事項に関する項目	58
1. 規制区分	58
2. 有効期間	58
3. 包装状態での貯法	58
4. 取扱い上の注意	58
5. 患者向け資材	58
6. 同一成分・同効薬	58
7. 国際誕生年月日	58
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	59
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	59
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
11. 再審査期間	59
12. 投薬期間制限に関する情報	59
13. 各種コード	60
14. 保険給付上の注意	60
X I. 文献	61
1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	64
X II. 参考資料	65
1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	73
X III. 備考	77
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	77
2. その他の関連資料	77

略語表

略語	略していない表現又は説明（日本語）
GVHD	移植片対宿主病
MEPC	マイクロエマルジョン前濃縮製剤
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中薬物濃度
ISHLT	国際心肺移植学会
ATG	抗胸腺細胞免疫グロブリン
QMG	Quantitative MG（スコア）〔MG：Myasthenia Gravis，重症筋無力症〕
AChR	抗アセチルコリン受容体
ALP	アルカリフォスファターゼ
PASI	Psoriasis Area and Severity Index（スコア）
LDH	乳酸脱水素酵素
IL-2	インターロイキン-2
NFAT	nuclear factor of activated T cell
PLC	ホスホリパーゼC
PI	ホスファチジルイノシトール
NFATC	転写調節因子NFAT（nuclear factor of activated T cells）C
ATP	アデノシン三リン酸
NFIL2A	nuclear factor for IL-2 A
Con A	コンカナバリンA
GVHR	移植片対宿主反応
EAU	実験的自己免疫性ブドウ膜炎
GBM	糸球体基底膜
NAG	N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ
Cmin	最低血中薬物濃度
Tmax	最高血中薬物濃度到達時間
CYP	チトクロムP450
AUC _{0-12hr}	血中濃度-時間曲線下面積（0～12時間）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
PUVA	psoralen ultra violet A
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
CK	クレアチンキナーゼ
CT	コンピュータ断層撮影（Computed Tomography）
MRI	核磁気共鳴画像
PML	進行性多巣性白質脳症
HUS	溶血性尿毒症症候群
TTP	血栓性血小板減少性紫斑病
NTPR	全米臓器移植後妊娠登録機関（National Transplantation Pregnancy Registry）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤はシクロスポリンを有効成分とする免疫抑制剤（カルシニューリンインヒビター）である。

シクロスポリンカプセル「サンド」は、2018年2月に製造販売承認を取得し、2022年3月に上市した。また、2023年4月に「細胞移植に伴う免疫反応の抑制」の効能又は効果が追加された。

2. 製品の治療学的特性

- ・シクロスポリンの作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対する特異的かつ可逆的な免疫抑制作用であり、主にヘルパーT細胞の活性化を抑制する。シクロスポリンは、T細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。

（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- ・腎、肝、心、肺、膵、小腸移植における拒絶反応の抑制及び骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病（GVHD）の抑制、ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、赤芽球癆、ネフローゼ症候群、アトピー性皮膚炎の急性期の改善が報告されている。

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照）

- ・重大な副作用として、腎障害、肝障害、肝不全、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中樞神経系障害、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、BKウイルス腎症、急性膵炎、血栓性微小血管障害、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、悪性腫瘍、神経ベーチェット病症状、クリーゼが報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・従来のシクロスポリン経口製剤（サンディミュン内用液、同カプセル）にみられた吸収における胆汁酸や食事の影響を少なくし、安定した薬物動態が得られるようシクロスポリンをマイクロエマルジョン化した製剤である。

（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移

(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

「設定されていない」

(2) 流通・使用上の制限事項

「該当しない」

6. RMP の概要

「該当しない」

Ⅱ． 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シクロスポリンカプセル 10mg 「サンド」

シクロスポリンカプセル 25mg 「サンド」

シクロスポリンカプセル 50mg 「サンド」

(2) 洋名

Ciclosporin Capsules 10mg 「SANDOZ」

Ciclosporin Capsules 25mg 「SANDOZ」

Ciclosporin Capsules 50mg 「SANDOZ」

(3) 名称の由来

成分名を名称の一部とした。

(一般名＋剤形＋含量＋「社名」)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シクロスポリン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

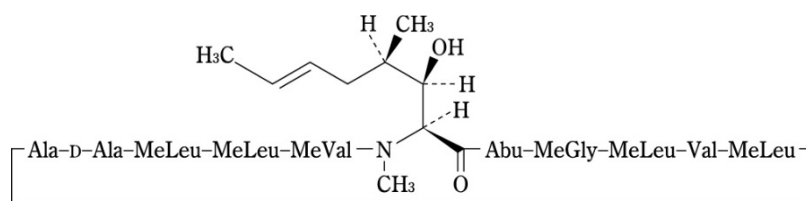
Ciclosporin (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

「該当しない」

3. 構造式又は示性式

化学構造式



Abu = (2S)-2-アミノ酪酸
MeGly = N-メチルグリシン
MeLeu = N-メチルロイシン
MeVal = N-メチルバリン

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

分子量 : 1202.61

5. 化学名（命名法）又は本質

cyclo{-[(2S, 3R, 4R, 6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino oct-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-} (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : シクロスポリン MEPC

シクロスポリンマイクロエマルジョン製剤

ciclosporin microemulsion

cyclosporine microemulsion

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール (95) に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(2) 溶解性

溶媒	シクロスポリン 1g を溶かすのに必要な溶媒量 (mL)	日局の表現
メタノール	< 1	極めて溶けやすい
エタノール (95)	< 1	極めて溶けやすい
アセトニトリル	< 1	極めて溶けやすい
クロロホルム	< 1	極めて溶けやすい
酢酸エチル	< 1	極めて溶けやすい
ジエチルエーテル	1.2	溶けやすい
ベンゼン	2.4	溶けやすい
テトラヒドロフラン	2.6	溶けやすい
アセトン	9.9	溶けやすい
2-プロパノール	18.2	やや溶けやすい
シクロヘキサン	63.3	やや溶けにくい
ヘキサン	296	溶けにくい
水	32,000	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸	31,000	ほとんど溶けない
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	30,000	ほとんど溶けない
pH7 緩衝液*	56,000	ほとんど溶けない

※日局、pH7.0 のリン酸塩緩衝液

試験法：日局

(3) 吸湿性

臨界相対湿度：「該当資料なし」

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 143℃（日局一般試験法；融点測定法）

(5) 酸塩基解離定数

「該当資料なし」

(6) 分配係数

$\log P = 2.92$ (1-オクタノール・水緩衝液)¹⁾

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D$: -185~-193° (乾燥物に換算したもの 0.1g、メタノール、20mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	36 ヶ月	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	変化なし
苛酷試験	40°C・75%RH	6 ヶ月	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	変化なし
	50°C・75%RH	2 ヶ月	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	変化なし
	室内散光 (60 万ルクス)	—	金属キャップ付きガラス製薬品瓶	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「シクロスポリン」による (赤外吸収スペクトル測定法、臭化カリウム錠剤法)

定量法

日局「シクロスポリン」による (HPLC 法)

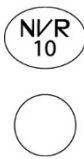

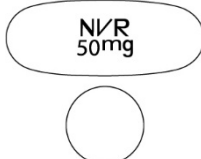
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg 「サンド」：軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	シクロスポリンカプセル 10mg 「サンド」	シクロスポリンカプセル 25mg 「サンド」	シクロスポリンカプセル 50mg 「サンド」
性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。
内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性がある。		
外形			
大きさ (約)	長径：8.9mm 短径：6.7mm 質量：0.2g	長径：14mm 短径：8.2mm 質量：0.4g	長径：21.9mm 短径：8.5mm 質量：0.8g

(3) 識別コード

販売名	シクロスポリンカプセル 10mg 「サンド」	シクロスポリンカプセル 25mg 「サンド」	シクロスポリンカプセル 50mg 「サンド」
本体	NVR10	NVR25mg	NVR50mg
PTP	Csz10	Csz25	Csz50

(4) 製剤の物性

- ・シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg 「サンド」の分散性：カプセル内容物を取り、水を加えて混ぜる時、液はわずかに白濁し、放置するとき浮遊物を認めない。
- ・シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg 「サンド」の崩壊試験：日本薬局方の規定に適合する。

(5) その他

「該当しない」

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	シクロスポリンカプセル 10mg「サンド」	シクロスポリンカプセル 25mg「サンド」	シクロスポリンカプセル 50mg「サンド」
有効成分	1 カプセル中シクロスポリン（日局）10mg	1 カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	1 カプセル中シクロスポリン（日局）50mg
添加剤	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有

(2) 電解質等の濃度

「該当しない」

(3) 熱量

「該当しない」

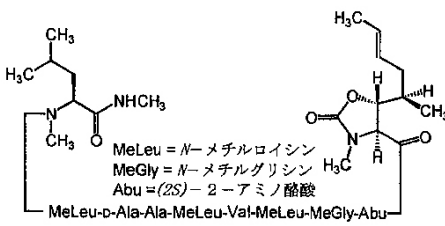
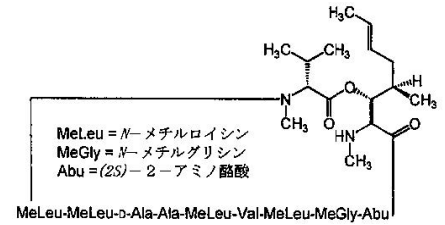
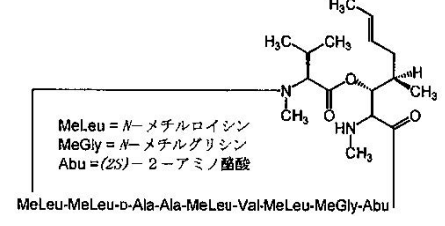
3. 添付溶解液の組成及び容量

「該当しない」

4. 力価

「該当しない」

5. 混入する可能性のある夾雑物

主な類縁物質	化学名	構造式
005-95	<p><i>N</i>-{[(4<i>S</i>, 5<i>R</i>)-3-Methyl-5-[(1<i>R</i>, 3<i>E</i>)-1-methylpent-3-enyl]-2-oxooxazolidine-4-carbonyl]-<i>L</i>-2-aminobutanoyl-<i>N</i>-methylglycyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>L</i>-valyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>L</i>-alanyl-<i>D</i>-alanyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>N</i>-methylamide}</p>	 <p>MeLeu = <i>N</i>-メチルロイシン MeGly = <i>N</i>-メチルグリシン Abu = (2<i>S</i>)-2-アミノ酪酸</p> <p>MeLeu-<i>D</i>-Ala-Ala-MeLeu-Val-MeLeu-MeGly-Abu</p>
イソシクロスポリン H	<p>{[(2<i>S</i>, 3<i>R</i>, 4<i>R</i>, 6<i>E</i>)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-oct-6-enoyl]-<i>L</i>-2-aminobutanoyl-<i>N</i>-methylglycyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>L</i>-valyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>L</i>-alanyl-<i>D</i>-alanyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>N</i>-methyl-<i>D</i>-valyl} cyclic ester</p>	 <p>MeLeu = <i>N</i>-メチルロイシン MeGly = <i>N</i>-メチルグリシン Abu = (2<i>S</i>)-2-アミノ酪酸</p> <p>MeLeu-MeLeu-<i>D</i>-Ala-Ala-MeLeu-Val-MeLeu-MeGly-Abu</p>
イソシクロスポリン A	<p>{[(2<i>S</i>, 3<i>R</i>, 4<i>R</i>, 6<i>E</i>)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-oct-6-enoyl]-<i>L</i>-2-aminobutanoyl-<i>N</i>-methylglycyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>L</i>-valyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>L</i>-alanyl-<i>D</i>-alanyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-leucyl-<i>N</i>-methyl-<i>L</i>-valyl} cyclic ester</p>	 <p>MeLeu = <i>N</i>-メチルロイシン MeGly = <i>N</i>-メチルグリシン Abu = (2<i>S</i>)-2-アミノ酪酸</p> <p>MeLeu-MeLeu-<i>D</i>-Ala-Ala-MeLeu-Val-MeLeu-MeGly-Abu</p>

6. 製剤の各種条件下における安定性

◆シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg 「サンド」

試験	保存条件	保存期間	測定項目	結果
加速試験	40℃・75%RH	6 ヶ月	性状 確認試験 類縁物質 崩壊試験 エタノール トコフェロール 定量	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
長期保存試験	25℃・60%RH	36 ヶ月	性状 確認試験 類縁物質 崩壊試験 エタノール トコフェロール 定量	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。

保存形態：PTP 包装（両面アルミニウム箔）

◆シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg 「サンド」 開封後の安定性

吸湿によりカプセルが軟化したり、本剤の内容物に含まれているエタノールが揮発するため、服用直前まで PTP から取り出さないこと。

7. 調製法及び溶解後の安定性

「該当しない」

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「該当資料なし」

9. 溶出性

シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg 「サンド」

溶出試験は実施していない。

本品は油状の液体を充填した軟カプセル剤で、カプセル剤皮の崩壊により速やかに内容物が分散する。本品は崩壊試験に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
「該当しない」

(2) 包装

〈シクロスポリンカプセル 10mg 「サンド」〉

100 カプセル [10 カプセル (両面アルミニウム PTP) ×10]

〈シクロスポリンカプセル 25mg 「サンド」〉

100 カプセル [5 カプセル (両面アルミニウム PTP) ×20]

〈シクロスポリンカプセル 50mg 「サンド」〉

100 カプセル [5 カプセル (両面アルミニウム PTP) ×20]

(3) 予備容量

「該当しない」

(4) 容器の材質

シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg 「サンド」

PTP : PVC アルミホイル、アルミホイル

11. 別途提供される資材類

「該当資料なし」

12. その他

「該当資料なし」

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
- 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎
- 再生不良性貧血、赤芽球癆
- ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
- 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
- 細胞移植に伴う免疫反応の抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈再生不良性貧血〉

- 5.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。また、寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。

〈ネフローゼ症候群〉

- 5.2 副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。

〈全身型重症筋無力症〉

- 5.3 本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。

〈アトピー性皮膚炎〉

- 5.4 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈腎移植〉

通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 9～12mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、以後 1 日 2mg/kg ずつ減量する。維持量は 1 日量 4～6mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。

〈肝移植〉

通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 14～16mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5～10mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。

〈心移植、肺移植、膵移植〉

通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 10～15mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 2～6mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。

〈小腸移植〉

通常、シクロスポリンとして 1 日量 14～16mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5～10mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植 1 日前からシクロスポリン注射剤で投与^{*}を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈骨髄移植〉

通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 6～12mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、3～6 ヶ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

〈ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎〉

通常、シクロスポリンとして 1 日量 5mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与を開始し、以後 1 ヶ月毎に 1 日 1～2mg/kg ずつ減量又は増量する。維持量は 1 日量 3～5mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。

〈乾癬〉

通常、1 日量 5mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は 1 ヶ月毎に 1 日 1mg/kg ずつ減量し、維持量は 1 日量 3mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈再生不良性貧血〉

通常、シクロスポリンとして 1 日量 6mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

〈ネフローゼ症候群〉

通常、シクロスポリンとして下記の用量を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(1) 頻回再発型の症例

成人には 1 日量 1.5mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 2.5mg/kg を投与する。

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量 3mg/kg を投与する。また、小児の場合には1日量 5mg/kg を投与する。

〈全身型重症筋無力症〉

通常、シクロスポリンとして1日量 5mg/kg を1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は 3mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量 3mg/kg を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量 5mg/kg を超えないこと。

※小腸は経口投与時のシクロスポリンの主な吸収部位であり、移植術後の小腸は十分に機能しているとはいえないことから、術前・術後は静注投与が中心になる旨記載している。

〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉

再生医療製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「該当資料なし」

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 サンディミュン（内用液又はカプセル）から本剤に切り換えて投与する場合は、原則として1:1の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。[1.3、16.1.1、16.1.2 参照]
- 7.2 本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。[8.1 参照]
- 7.2.1 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。
- 7.2.2 ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節するこ

とが望ましい。

〈臓器移植〉

7.3 3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

〈再生不良性貧血〉

7.4 本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。

〈ネフローゼ症候群〉

7.5 本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であらわれるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

7.6 本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.7 投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

5. 臨床成績

以下の試験報告は、ネオーラルカプセル・内用液のインタビューフォームを参考に記載した。

(1) 臨床データパッケージ

「該当しない」

(2) 臨床薬理試験

「該当資料なし」

(3) 用量反応探索試験

アトピー性皮膚炎：用量設定試験

治療抵抗性の重症成人型アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤 1mg/kg/日、3mg/kg/日又は 5mg/kg/日をそれぞれ 1日2回、4週間投与した（各用量群 34、37 及び 34 名に投与）。重症度スコアの投与開始時から最終評価時の変化率の平均値は、1mg/kg 群：-21.4%、3mg/kg 群：-40.2%、5mg/kg 群：-66.7%であった。罹病範囲スコアの投与

開始時から最終評価時の変化率の平均値は、1mg/kg 群-10.4%、3mg/kg 群-26.1%、5mg/kg 群-39.4%であった。副作用発現率は、1mg/kg 群：9.7%（3/31名）、3mg/kg 群：47.1%（6/34名）、5mg/kg 群：44.1%（15/34名）であった。また、3mg/kg 群における主な副作用は、発熱（3/34名）、嘔気（2/3名）、頭痛（2/34名）、伝染性膿痂疹（2/34名）などであった。本剤との因果関係を否定できない臨床検査値異常変動（血中クレアチニン増加、等）の発現率は、1mg/kg/日群、3mg/kg/日群に比して、5mg/kg/日群で高かった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①腎移植

新規投与試験²⁾

新規腎移植患者有効性評価対象症例 62 例（生体腎 47 例、死体腎 15 例）を対象に、本剤をサンディミュンと同一の用法及び用量で 24～52 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

1 年生着率は生体腎で 94.8%、死体腎で 93.3%であり、1 年生存率はいずれも 100%であった。拒絶反応の発現率は生体腎で 51.1%（24 例/47 例）、死体腎で 53.3%（8 例/15 例）であった。副作用は血圧上昇、腎障害等であり、臨床検査値異常は ALP 値上昇、血中尿酸値上昇、血清コレステロール上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験³⁾

サンディミュンを投与中の安定期腎移植患者 11 例（生体腎 8 例、死体腎 3 例）を対象に、本剤をサンディミュンと同一の用法及び用量で 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

切り換え後も 11 例全例で移植腎の生着維持が認められた。副作用は腎障害であり、臨床検査値異常は血中クレアチニン上昇、血中尿酸上昇が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

安全性におけるサンディミュンを対照とした well controlled 群間比較試験⁴⁾

サンディミュンで維持療法中の腎移植患者 110 例（生体腎 62 例、死体腎 48 例）を 2 群に分け、同一用量の本剤を 12 週間経口投与し、サンディミュン（継続投与）群と比較した。

安全度において有意差が認められたが、副作用及び臨床検査値異常の発現率はともに有意差が認められず、切り換え投与は安全に行うことができると考えられた。

②肝移植^{5)~7)}

切り換え投与試験

- a) サンディミュン服用時に吸収が不良又は安定しなかった肝移植患者 12 例を対象に、本剤をサンディミュンと同一の用法及び用量で 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

12 例全例で移植肝の生着維持が認められた。臨床検査値異常は BUN 上昇、血清クレアチニン上昇、血清 K 上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

- b) 副作用等の発現によりタクロリムスの投与継続に問題のある肝移植患者 8 例を対象に本剤を投与したところ、副作用は多毛、嘔気、嘔吐等が認められたが、サンディミュンと異なる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

③心移植^{8)、9)}

- a) 本剤とサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後 6 ヶ月までの成績では、国際心肺移植学会 (ISHLT) の重症度基準でグレード 3A 以上の拒絶反応発現率は、本剤群 42.6% (80 例/188 例)、サンディミュン群 41.7% (80 例/192 例) であった。また、生存率は本剤群 93.1% (175 例/188 例)、サンディミュン群 92.7% (178 例/192 例) であった。移植後 6 ヶ月までに 7.1% (27 例/380 例) の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶 (12 例)、敗血症 (4 例)、悪性腫瘍 (2 例) であった。 (外国人のデータ)

- b) 心移植患者 139 例の 3 剤併用療法 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) による長期成績では、急性拒絶反応は 21 例に 25 回 (患者当たり 0.18 回) と従来の治療法 (シクロスポリン+ステロイド、患者当たり 0.84 回) に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1 年生存率は 92%、3 年生存率は 85%、5 年生存率は 78% であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。 (外国人のデータ)

④肺移植^{10)、11)}

- a) 片肺移植患者 73 例及び両肺移植患者 58 例の計 131 例における 1 年生存率は、それぞれ 87% 及び 76%、2 年生存率はそれぞれ 87% 及び 73% であった。入院中に 8% (11 例/131 例) の患者が死亡したが、その原因は敗血症 (3 例)、心臓病 (3 例)、アスペルギルス感染 (2 例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群 (2 例)、気道合併症 (1 例) であった。 (外国人のデータ)

- b) 片肺又は両肺移植患者 44 例を ATG (抗胸腺細胞免疫グロブリン) 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG) と非 ATG 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG 群で 23% (5 例/22 例)、非 ATG 群で 55% (12 例/22 例) と ATG 群で有意 ($p=0.03$) に少なかった。また、1 年及び 2 年生存率は ATG 群で 68% 及び 64%、非 ATG 群では 73% 及び 68% であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。
(外国人のデータ)

⑤ 膵移植^{12)、13)}

- a) 膵腎同時移植患者 476 例の 1 年、5 年及び 10 年生存率は、それぞれ 96.5%、88.9% 及び 79.5% であった。また、移植膵の 1 年、5 年及び 10 年生着率は、それぞれ 87.9%、78.9% 及び 68.4%、移植腎では、それぞれ 88.4%、81.0% 及び 63.5% であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害 (46%)、敗血症 (16%)、悪性腫瘍 (13%) であった。
(外国人のデータ)
- b) 膵腎同時移植患者 50 例を ATG 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG) と非 ATG 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後 1 年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応は ATG 群 36% (9 例/25 例)、非 ATG 群 76% (19 例/25 例) と ATG 群で有意 ($p<0.01$) に少なかった。
(外国人のデータ)

⑥ 小腸移植^{14)、15)}

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている。

⑦ 骨髄移植¹⁶⁾

新規投与試験

新規同種骨髄移植患者 51 例 (血縁者間 36 例、非血縁者間 15 例) を対象に、本剤をサンディミュンと同一の用法及び用量で 24 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

切り換え後も 51 例全例で生着が認められ、グレード 2 以上の急性 GVHD の累積発症率 (Kaplan-Meier 法) は、血縁者間で 22.3%、非血縁者間で 26.7% であった。副作用は血圧上昇、嘔気、多毛等であり、臨床検査値異常は血清 Mg 低下、血清クレアチニン上昇、BUN 上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

⑧ベーチェット病¹⁷⁾

新規投与試験

眼症状を有するベーチェット病患者 17 例を対象に、本剤 5mg/kg/日（初期投与量）を 1 日 2 回に分けて 16 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

眼発作回数の減少は 78.6%（11 例/14 例）に、視力の改善は 71.4%（20 眼/28 眼）に認められた。全般的改善率（「改善」以上）は 81.3%（13 例/16 例）であった。副作用は下痢、腹痛等であり、臨床検査値異常は BUN 上昇、血清 Mg 低下等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験

サンディミュンを投与中のベーチェット病患者 30 例を対象に、本剤をサンディミュンと同一の用法及び用量で 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。切り換え後の眼発作回数の減少は 53.3%（16 例/30 例）に、視力の改善は 26.9%（14 眼/52 眼）に認められた。副作用は血圧上昇、下痢、腹痛であり、臨床検査値異常は BUN 上昇、 γ -GTP 上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

⑨乾癬

新規投与試験¹⁸⁾

乾癬患者 20 例を対象に本剤 5mg/kg/日（初期投与量）を 1 日 2 回に分けて 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

有効性解析対象の 16 例で、PASI スコアの減少とそう痒及び膿疱の改善がみられ、全例とも著明な改善が認められた。副作用は血圧上昇等であり、臨床検査値異常は BUN 上昇、ALP 上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験¹⁹⁾

サンディミュンを投与中の乾癬患者 27 例を対象に、本剤をサンディミュンと同一の用法及び用量で 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。切り換え後に 27 例の PASI スコアは平均 20%以上減少し、そう痒の改善が認められた。副作用は血圧上昇等であり、臨床検査値異常は血清クレアチニン上昇、BUN 上昇、血中尿酸上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

⑩再生不良性貧血・赤芽球癆²⁰⁾

新規投与試験

再生不良性貧血又は赤芽球癆の患者 9 例を対象に、本剤 6mg/kg/日（初回投与量）を 1 日 2 回に分けて 16 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

有効性解析対象 5 例のうち、再生不良性貧血の 1 例で「Minimal response」、赤芽球癆の 1 例で輸血状況の著明改善と自他覚所見の改善が認められた。副作用は多毛、血圧上昇等であり、臨床検査値異常は血清 Mg 低下、LDH 上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験

サンディミュンを投与中の再生不良性貧血又は赤芽球癆の患者 19 例を対象に、本剤をサンディミュンと同一の用法及び用量で 8 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

18 例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された。副作用は腹痛等であり、臨床検査値異常は LDH 上昇等であったが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

シクロスポリンとエルトロンボパグの臨床試験^{21)、22)}

a) 中等症以上の ATG 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボパグの 3 剤を併用した結果、奏効率は 70.0% (7 例/10 例) であった。なお、奏効率は寛解 (輸血非依存かつ血球数の改善) が得られた患者の割合と定義した。

b) 中等症以上かつ血小板数 30,000/ μ L 未満の ATG 治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又は ATG 治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、シクロスポリン投与中の患者の 75.0% (6 例/8 例) に投与開始 26 週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は 1 系統以上の血球に改善 [血小板数が \geq 20,000/ μ L 増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が \geq 1.5g/dL 増加 (投与前値が 9g/dL 未満の場合) 又は赤血球輸血量の減少、好中球数が \geq 100% (投与前値が 500/ μ L 未満の場合) 又は \geq 500/ μ L 増加のうち、1 つ以上該当] を認めた患者の割合と定義した。

⑪ 頻回再発型・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群²³⁾

◆ 頻回再発型ネフローゼ症候群

新規投与試験

頻回再発型ネフローゼ症候群の患者 13 例を対象に、本剤 (成人 1.5mg/kg/日、小児 2.5mg/kg/日) を 1 日 2 回に分けて 24 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

再発回数の改善は 61.5% (8 例/13 例) に、ステロイド減量効果は成人 1 例を除く全例で認められた。最終全般改善度は 69.2% (9 例/13 例) であった。副作用は血圧上昇等であり、臨床検査値異常は血清 Mg の低下等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験

サンディミュンを投与中の頻回再発型ネフローゼ症候群患者 18 例を対象に、本剤をサンディミュンと同一の用法及び用量で 1 日 2 回に分けて 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

切り換え後も再発回数の増加は認められなかった。臨床検査値異常は血清クレアチニン上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

◆ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

新規投与試験

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者 12 例を対象に、本剤（成人 3.0mg/kg/日、小児 5.0mg/kg/日）を 1 日 2 回に分けて 24 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

尿蛋白の改善は、58.3%（7 例/12 例）で認められた。最終全般改善度は 75.0%（9 例/12 例）であった。副作用は多毛等であり、臨床検査値異常は血清クレアチニン上昇等が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

切り換え投与試験

サンディミュンを投与中のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 13 例を対象に、本剤をサンディミュンと同一の用法及び用量で 1 日 2 回に分けて 12 週間経口投与し、有効性・安全性を検討した。

切り換え後も尿蛋白減少効果が維持された。副作用は血圧上昇であり、臨床検査値異常は血清クレアチニン上昇、血中尿酸上昇、ビリルビン値上昇が認められたが、新たに問題となる臨床所見は認められず、サンディミュンと同様に使用できると考えられた。

⑫アトピー性皮膚炎^{24)、25)}

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤 3mg/kg/日（2～5mg/kg/日）を 1 日 2 回に分けて 8 週間経口投与するプラセボとの比較試験（国内第Ⅲ相試験）を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差（本剤群-プラセボ群、以下同様）の平均値（95%信頼区間）は-30.3%（-41.1%～-19.6%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、対応のない t 検定）。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値（95%信頼区間）は-21.8%（-32.8%～-10.9%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、対応のない t 検定）。以上より、本剤群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された。

評価項目 投与群	例数	ベースライン 平均値±S. D.	ベースラインから の変化率 平均値±S. E.	変化率の群間差		
				平均値	95%信頼区間	p 値
重症度スコア						
本剤群	44	54.0±16.30	-63.0±3.43	-30.3	(-41.1~-19.6)	<0.001
プラセボ群	45	51.1±16.13	-32.6±4.18			
罹病範囲スコア						
本剤群	44	74.2±14.60	-41.4±4.08	-21.8	(-32.8~-10.9)	<0.001
プラセボ群	45	69.0±12.75	-19.5±3.71			

重症度スコア：4 項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、浸潤、痒疹、苔癬化）を 8 ヲ所の身体部分ごとに 4 段階（0-3）で点数化（最大値 96）

罹病範囲スコア：8 ヲ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに 4 段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値 100）

なお、全身型重症筋無力症、小腸移植、非感染性ぶどう膜炎に対する臨床試験は国内においては実施されていない。

参考：

全身型重症筋無力症

海外における全身型重症筋無力症を対象としたプラセボ対照比較試験²⁶⁾

全身型重症筋無力症患者 39 例を対象にプラセボ対照比較試験を実施した結果、QMG スコア変化量は、投与前に比しプラセボ群（19 例）では 0.79±3.74 ポイント（平均±SD）増加したのに対し、シクロスポリン群（20 例）では 3.55±4.68 ポイント減少し、両群間に有意差（p=0.004）を認めた。また抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体価は、投与前に比しプラセボ群では 28.1±130.8%増加したのに対し、シクロスポリン群では 34.8±42.4%の減少を認め、両群間に有意差（p=0.01）がみられた。

（外国人のデータ）

2) 安全性試験

参考：

長期投与の安全性（腎移植、国内 10 年間調査）²⁷⁾

腎移植患者 1,323 例（生体腎 1,055 例、死体腎 268 例）を対象に 1985 年 11 月より 10 年間に集積されたシクロスポリンの使用成績を解析した。（平均観察期間：約 6 年）生体腎移植群の生存率を Kaplan-Meier 法で検討した結果、移植後 1、3、5、7 及び 10 年間で、それぞれ 97.9%、96.5%、93.9%、91.7% 及び 87.8% であった。また、死体腎移植群の生存率は、それぞれ 95.5%、92.5%、91.1%、89.7% 及び 85.4% であった。

副作用は 33.6%（444 例/1,323 例）に認められ、主な副作用は腎機能異常 15.3%（203 例）、肝機能異常 5.4%（72 例）、糖尿病 4.5%（60 例）、振戦 3.7%（49 例）、多毛 3.6%（48 例）、高脂血症 2.9%（38 例）、高血圧 2.7%（36 例）等であった。これらの副作用はシクロスポリン投与量の多い移植早期の段階に多く、腎機能障害、高脂血症については 3 ヶ月以降に上昇し、その他は 3 ヶ月後から減少する傾向がみられた。

(5) 患者・病態別試験

サンディミュンで吸収不良を示す腎移植患者²⁸⁾

サンディミュンで吸収不良を示す腎移植患者 30 例を対象に、本剤とサンディミュンを同一の用法及び用量で 1 日 2 回経口投与し、各投与期間を 1 週間とする well controlled 2 期 2 群交差比較試験を実施した。

解析対象 20 例において AUC とトラフ値の相関性に改善が認められ、副作用の発現状況に製剤間の違いは認められなかった。従って、本剤はサンディミュンで吸収不良を示す患者において、薬物動態改善効果を有することが確認された。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

腎移植

特別調査²⁹⁾

サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71%（13例/276例）で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日（3.18±0.07mg/kg/日）から165.55±2.78mg/日（3.00±0.05mg/kg/日）と有意に低下した（ $p<0.001$ ）。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した（ $p<0.05$ ）が、AUC、C_{max}に有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%（275例/276例）であった。

項目	症例数	切り換え前	切り換え後
		(平均値±S. E.)	(平均値±S. E.)
血中トラフ値 (ng/mL)	262	97.80±2.56	91.96±2.51 [*]
C _{max} (ng/mL)	41	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC (ng・h/mL)	10	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

^{*} $p<0.05$ （t検定：切り換え前と切り換え後の比較）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「該当資料なし」

(7) その他

「該当資料なし」

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- ◆カルシニューリンインヒビター

 - タクロリムス

- ◆その他の免疫抑制剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

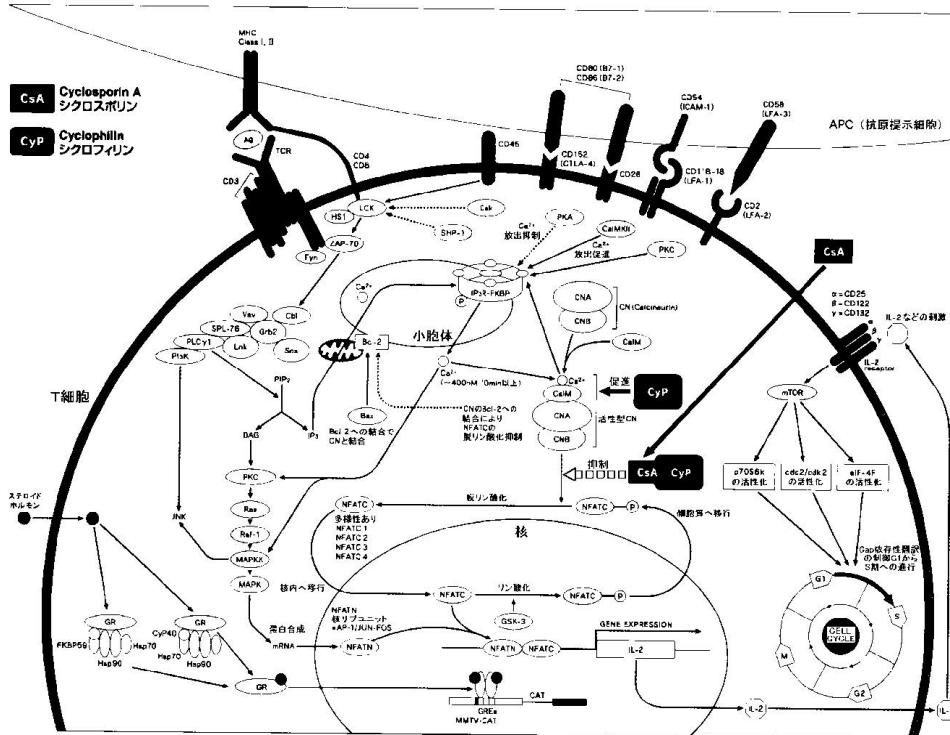
(1) 作用部位・作用機序^{30)、31)}

- ◆作用部位：主としてT細胞（ヘルパーT細胞に選択的）

- ◆作用機序：

シクロスポリンは主としてT細胞（ヘルパーT細胞）によるインターロイキン-2（IL-2）等のサイトカイン産生を阻害することにより、強力な免疫抑制作用を示す。この産生阻害は、シクロスポリンがシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害することによる。＜カルシニューリンインヒビター＞これによって脱リン酸化による転写因子 NFAT の細胞質成分の核内移行が阻止され、IL-2 に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

カルシニューリンインヒビター：シクロスポリン作用機序



- AP-1 : Activating protein-1
- CaM : Calmodulin カルモジュリン
- CN : Calcineurin カルシニューリン
- DAG : Diacylglycerol ジアシルグリセロール
- Fyn : fgr/yes related novel gene
- IP3 : inositol-(1, 4, 5)-triphosphate
イノシトール1, 4, 5-3リン酸
- NFAT : nuclear factor of activated T cells
- PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase
- PIP2 : phosphatidylinositol-4, 5-diphosphate
- PKC : protein kinase C
- PLCγ1 : phospho lipase Cγ1
- TCR : T cell Receptor T細胞受容体
- Zap-70 : zeta chain-associated protein 70

T細胞活性化のメカニズム

- ① 抗原による刺激は、T細胞受容体を介してチロシンキナーゼ、ホスホリパーゼC (PLC) を活性化し、ホスファチジルイノシトール (PI) のターンオーバーを促進させる。その結果、細胞内カルシウムイオン濃度 (Ca²⁺) が上昇する。
- ② Ca²⁺存在下で活性化されたカルモジュリンは、カルシニューリン (サブユニットA及びB) を活性化させる。
- ③ 活性化されたカルシニューリンは、IL-2遺伝子の転写調節因子NFATの細胞質サブユニット (NFATC) を脱リン酸化し、核内に移行させる。
- ④ L-2遺伝子が発現し、IL-2が産生される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) カルシニューリンインヒビターとしての作用

①カルモジュリン依存性カルシニューリン活性阻害作用 (in vitro) ³²⁾

シクロフィリン-シクロスポリン添加により、カルモジュリン依存性ホスファターゼ活性が有意に抑制された。

〔試験方法〕 cAMP 依存プロテインキナーゼの RIIサブユニットのリン酸化部位に関連する合成ペプチド (DLDVPIPGRFDRRVSVAEE) のセリン残基を、³²PでラベルしたATPでリン酸化した物質を基質として、カルモジュリン、カルシニューリン存在下、各薬剤を添加してインキュベーション後、溶出された³²P_iをカウントし、コントロールを1とした相対ホスファターゼ活性を検討した。

②カルシニューリンを介した T 細胞内転写因子 (NFAT 及び NFIL2A) 活性化抑制作用*
(TAg Jurkat 細胞[※]、*in vitro*)³¹⁾

Jurkat T 細胞にネズミカルシニューリンの触媒サブユニット Aα1 と調節サブユニット B を過剰に発現させると、NFAT 及び NFIL2A 活性が増強され、シクロスポリンによる阻害に抵抗性を示した。

※

NFAT : 最小 IL-2 プロモーター遺伝子

NFIL2A : 分泌アルカリホスファターゼのレポーター遺伝子

TAg Jurkat 細胞 : SV40 ラージ T 抗原で安定的にトランスフェクトしたヒト T 細胞白血病ライン Jurkat の誘導体細胞

[実験方法] シクロスポリン存在下でイオノマイシン及び PMA によって刺激し、分泌アルカリホスファターゼ活性を蛍光測定により検定した。

2) リンパ球への作用

①マイトジェン刺激による、リンパ球増殖抑制作用

a) 核酸前駆物質、チミジン及びウリジン取り込み抑制作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)³³⁾

マウス脾細胞をコンカナバリン A (Con A) で刺激し、3H-チミジン、3H-ウリジンの取り込みの影響をシクロスポリン 30ng/mL 及び 1 μg/mL 濃度で検討した結果、シクロスポリンは濃度依存的に取り込みを抑制した。

b) リンパ球増殖抑制作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)

Con A とシクロスポリンを同時に添加した場合、シクロスポリンは強力なリンパ球増殖抑制作用を示したが、最低 50% 抑制するには 6 時間以内の添加が必要であり、24 時間後以降ではほとんどこの作用は認められなかった。一方、シトシンアラビノシドでは各投与時間において抑制作用は認められなかった。

②インターロイキン-2 (IL-2) 等のサイトカイン産生抑制作用

a) IL-2 産生抑制作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)³⁴⁾

シクロスポリン 0.1 μg/mL 以上の濃度で、腫瘍ライン (P815) 刺激による、IL-2 産生 T 細胞の増殖が抑制された。

b) IL-2 産生抑制作用 (マウス脾細胞、*ex vivo*)³⁵⁾

シクロスポリンを経口投与後摘出したマウス脾臓から分離したリンパ球の培養液に 3H-チミジンを添加し、その取り込み量から IL-2 活性を測定したところ、用量依存的にチミジン取り込み量が減少し、シクロスポリンによる IL-2 産生抑制作用が認められた。

③ヘルパー T 細胞に対する選択的抑制作用

a) T 細胞、B 細胞増殖に及ぼす作用 (マウス脾細胞、*in vitro*)

シクロスポリンはアザチオプリンやコルヒチンと異なり、選択的に T 細胞増殖を抑制した。

b) ヘルパーT細胞の選択的抑制作用（ヒト一次リンパ球混合培養、*in vitro*）^{32), 36)}
 特異的、非特異的サプレッサー細胞活性化はともに細胞傷害性リンパ球の誘導に比べ、シクロスポリン(0.064、1.0、2.5μg/mL)存在下でも有意に大きく保たれた(p<0.001)。

3) 移植モデルへの作用 (*in vivo*)^{36), 44)}

腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、心（ブタ）、心・肺（サル）、肺（イヌ）、脾（イヌ）、小腸移植（イヌ）及び骨髄（ウサギ、ラット）移植モデルにおいて、同種移植片の生着期間又は生存日数の延長が認められた。

また、骨髄移植における、移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療効果（ラット）が認められた。

移植モデル	動物種	試験方法	投与量・経路・期間	試験報告																	
腎移植	ウサギ ³⁵⁾	[同種腎移植] 非投与群 (n=23)、自己移植群 (n=26) を対照としたシクロスポリン群 (n=22) との比較	シクロスポリン 25mg/kg (i. m.)	生存日数の中央値は、非投与群では9日に対しシクロスポリン群では43日以上を示し、有意な延長が認められた。(p<0.001) また、シクロスポリン投与群と自己移植群の間には有意差は認められなかった。																	
	イヌ ³⁶⁾	[同種腎移植における用量依存についての検討] 非投与群 (n=9)、2mg/kg 群 (n=5)、5mg/kg 群 (n=4)、10mg/kg 群 (n=7)、20mg/kg 群 (n=6)	シクロスポリン 2、5、10、20mg/kg (p. o.)	生存日数の中央値は非投与群の8日に対し、5mg/kg/日以上投与群ではそれぞれ21日、28日、31日と延長した。また、シクロスポリンの投与を中止すると、全動物が拒絶反応を示した。																	
肝移植	イヌ ³⁷⁾	[同種肝移植] 非投与群 (n=2) 及びアザチオプリン群 (n=9) を対照としたシクロスポリン群 (n=9) との比較	シクロスポリン 20mg/kg (p. o.)	移植後7日、14日及び21日の時点における肝機能は、薬剤非投与群、アザチオプリン群に比べシクロスポリン群で極めて良好に保たれた。また、初期投与量を維持している間に、組織学的にも生化学的にもシクロスポリン群で拒絶の兆候は認められなかった。																	
			アザチオプリン 4~6mg/kg (p. o.) いずれも i. v. → p. o.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数</th> <th>平均生存日数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非投与群</td> <td>7~9</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 2mg/kg/日</td> <td>7~18</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 5mg/kg/日</td> <td>16~30</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 10mg/kg/日</td> <td>16~75</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 20mg/kg/日</td> <td>24~53</td> <td>31</td> </tr> </tbody> </table>			免疫抑制剤	生存日数	平均生存日数	非投与群	7~9	8	シクロスポリン 2mg/kg/日	7~18	9	シクロスポリン 5mg/kg/日	16~30	21	シクロスポリン 10mg/kg/日	16~75	28
免疫抑制剤	生存日数	平均生存日数																			
非投与群	7~9	8																			
シクロスポリン 2mg/kg/日	7~18	9																			
シクロスポリン 5mg/kg/日	16~30	21																			
シクロスポリン 10mg/kg/日	16~75	28																			
シクロスポリン 20mg/kg/日	24~53	31																			
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数</th> <th>平均生存日数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非投与群</td> <td>10、12</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン投与群</td> <td>6~125</td> <td>37.7]*</td> </tr> <tr> <td>アザチオプリン投与群</td> <td>5~45</td> <td>16.9</td> </tr> </tbody> </table>			免疫抑制剤	生存日数	平均生存日数	非投与群	10、12	11	シクロスポリン投与群	6~125	37.7]*	アザチオプリン投与群	5~45	16.9			
免疫抑制剤	生存日数	平均生存日数																			
非投与群	10、12	11																			
シクロスポリン投与群	6~125	37.7]*																			
アザチオプリン投与群	5~45	16.9																			
				*p<0.05																	

移植モデル	動物種	試験方法	投与量・経路・期間	試験報告												
心移植	ブタ ³⁸⁾	[同種心移植] 非投与群 (n=20)、シクロスポリン 0、2、4日間投与群 (n=5)、シクロスポリン連続投与群 (n=6)、アザチオプリン+メチルプレドニゾロン連続投与群 (n=6)、アザチオプリン+カラゲニン+プロメタジン連続投与群 (n=5)、シクロホスファミド誘導体 (Asta 036.5122) 連続投与 (n=6) との比較	シクロスポリン 15mg (i. m.) 又は 25mg (i. m.) 連続 アザチオプリン 5mg/kg メチルプレドニゾロン 5mg/kg シクロホスファミド誘導体 5mg/kg	シクロスポリンは拒絶反応抑制に最も効果があり、他の群では一貫した免疫抑制作用を示さなかった。												
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数の中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非投与</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 15mg/kg (0、2、4日間)</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 25mg/kg (連続投与)</td> <td>>68</td> </tr> <tr> <td>アザチオプリン+メチルプレドニゾロン</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>アザチオプリン+カラゲニン+プロメタジン</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>シクロホスファミド誘導体</td> <td>5.5</td> </tr> </tbody> </table>	免疫抑制剤	生存日数の中央値	非投与	6	シクロスポリン 15mg/kg (0、2、4日間)	22	シクロスポリン 25mg/kg (連続投与)	>68	アザチオプリン+メチルプレドニゾロン	6	アザチオプリン+カラゲニン+プロメタジン	6
免疫抑制剤	生存日数の中央値															
非投与	6															
シクロスポリン 15mg/kg (0、2、4日間)	22															
シクロスポリン 25mg/kg (連続投与)	>68															
アザチオプリン+メチルプレドニゾロン	6															
アザチオプリン+カラゲニン+プロメタジン	6															
シクロホスファミド誘導体	5.5															
心・肺移植	サル ³⁹⁾	[同種心及び心肺移植] ・心移植 非投与群 (n=6)、シクロスポリン+アザチオプリン併用群 (n=6) ・心・肺移植 シクロスポリン+アザチオプリン併用群 (n=3)	アザチオプリン 2mg/kg (s. c.) シクロスポリン 25mg/kg (i. m.) 14日間併用 以降はシクロスポリン 25mg/kg (i. m.) を単剤で隔日投与。	心・肺同時移植の3例中1例は生存日数が144日であったが、他の2例は生存し、生検所見では、心移植に比し心臓の変化が非常に乏しく、拒絶反応に起因する障害は認められなかった。												
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>移植</th> <th>系統</th> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心</td> <td>カニクイザル</td> <td>非投与</td> <td>5, 6, 7, 8, 21, 27</td> </tr> <tr> <td>心</td> <td>カニクイザル</td> <td>シクロスポリン+アザチオプリン</td> <td>66*†, 67†, 71†, 122*, 124*, >263</td> </tr> <tr> <td>心・肺</td> <td>アカゲザル</td> <td>シクロスポリン+アザチオプリン</td> <td>144*, >218, >254</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : リンパ腫による死亡 † : 拒絶反応による死亡</p>	移植	系統	免疫抑制剤	生存日数	心	カニクイザル	非投与	5, 6, 7, 8, 21, 27	心	カニクイザル	シクロスポリン+アザチオプリン	66*†, 67†, 71†, 122*, 124*, >263
移植	系統	免疫抑制剤	生存日数													
心	カニクイザル	非投与	5, 6, 7, 8, 21, 27													
心	カニクイザル	シクロスポリン+アザチオプリン	66*†, 67†, 71†, 122*, 124*, >263													
心・肺	アカゲザル	シクロスポリン+アザチオプリン	144*, >218, >254													
肺移植	イヌ ⁴⁰⁾	[同種肺移植] シクロスポリン単独群 (n=6) シクロスポリン+アザチオプリン併用群 (n=6)	シクロスポリン 17mg/kg (p. o.) 50日間 以降は移植後125日まで7mg/kgに漸減 アザチオプリン 2mg/kg (p. o.) 14日間	生存日数の中央値は従来の免疫抑制療法の20日に対し、シクロスポリン単独群で135日、アザチオプリン併用群で194日と延長した。しかし生存期間、拒絶反応の発現時期や程度については両群間で差は認められなかった。												
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数</th> <th>生存日数の中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン</td> <td>19~>359</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン+アザチオプリン</td> <td>>75~>732</td> <td>194</td> </tr> </tbody> </table>	免疫抑制剤	生存日数	生存日数の中央値	シクロスポリン	19~>359	135	シクロスポリン+アザチオプリン	>75~>732	194			
免疫抑制剤	生存日数	生存日数の中央値														
シクロスポリン	19~>359	135														
シクロスポリン+アザチオプリン	>75~>732	194														

移植モデル	動物種	試験方法	投与量・経路・期間	試験報告																				
脾移植	イヌ ⁴¹⁾	[同種脾移植] 脾全摘対照群 (n=5) 非投与群 (n=5) アザチオプリン + プレドニゾロン併用群 (n=7) シクロスポリン 18mg/kg群 (n=5) シクロスポリン 25mg/kg群 (n=10)	シクロスポリン 18mg/kg (p.o.) 又は 25mg/kg (p.o.) プレドニゾロン 1.5mg/kg (p.o.) アザチオプリン 3mg/kg	正常血糖値維持日数の中央値は非投与群の4日に対し、18mg/kg以上投与群ではそれぞれ18日、55日と有意な延長が認められた。また、生存日数の中央値は、非投与群の13日に対し18mg/kg投与群で36日と延長し、25mg/kg投与群では85日と有意に延長した。																				
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>正常血糖値維持日数の中央値</th> <th>生存日数の中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脾全摘対照群</td> <td><1</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>非投与群</td> <td>4</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>アザチオプリン + プレドニゾロン</td> <td>9</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 18mg/kg</td> <td>18*</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 25mg/kg</td> <td>55**</td> <td>85**</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p<0.05, **p<0.01</p>	免疫抑制剤	正常血糖値維持日数の中央値	生存日数の中央値	脾全摘対照群	<1	13	非投与群	4	13	アザチオプリン + プレドニゾロン	9	23	シクロスポリン 18mg/kg	18*	36	シクロスポリン 25mg/kg	55**	85**		
免疫抑制剤	正常血糖値維持日数の中央値	生存日数の中央値																						
脾全摘対照群	<1	13																						
非投与群	4	13																						
アザチオプリン + プレドニゾロン	9	23																						
シクロスポリン 18mg/kg	18*	36																						
シクロスポリン 25mg/kg	55**	85**																						
小腸移植	イヌ ⁴²⁾	[同種小腸移植] 非投与群 (n=25) シクロスポリン 25mg/kg/日 筋肉内及び経口投与群 (n=25) シクロスポリン 25mg/kg/日 経口投与群 (n=17)	シクロスポリン 25mg/kg (i.m.) 1ヵ月後 25mg/kg (p.o.) 無期限 又は シクロスポリン 25mg/kg (p.o.)	筋肉内及び経口投与群での生存日数は非投与群のイヌに比較して有意に長く、3頭で203、221、432日間生存した。経口投与群と非投与群を比較したところ生存日数の中央値に有意差はなかったが、4週間以上の生存の可能性は経口投与群で有意に高かった。																				
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>免疫抑制剤</th> <th>生存日数の平均値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非投与群</td> <td>12.5±4.6</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 筋肉内及び経口投与群</td> <td>103.8±39.4*</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン 経口投与群</td> <td>30.4±7.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p<0.05</p>	免疫抑制剤	生存日数の平均値	非投与群	12.5±4.6	シクロスポリン 筋肉内及び経口投与群	103.8±39.4*	シクロスポリン 経口投与群	30.4±7.6												
免疫抑制剤	生存日数の平均値																							
非投与群	12.5±4.6																							
シクロスポリン 筋肉内及び経口投与群	103.8±39.4*																							
シクロスポリン 経口投与群	30.4±7.6																							
骨髄移植	ウサギ	[移植片対宿主反応 (GVHR) 予防効果] 放射線照射群、放射線照射後同種移植群、同種移植シクロスポリン投与群、自己移植群での比較	シクロスポリン 10mg/kg (i.m.) 28日間	40日目の生存率は同種移植群の10%に対しシクロスポリン群は44%で、100日以上生存はシクロスポリン群のみに認められた。また、組織学的にGVHRの発症率も、シクロスポリン投与により80%以上から25%未満に減少した。																				
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>治療群</th> <th>平均生存日数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射線照射群</td> <td>6.8日</td> </tr> <tr> <td>同種移植対照群</td> <td>15日</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン投与群</td> <td>40日</td> </tr> </tbody> </table>	治療群	平均生存日数	放射線照射群	6.8日	同種移植対照群	15日	シクロスポリン投与群	40日												
治療群	平均生存日数																							
放射線照射群	6.8日																							
同種移植対照群	15日																							
シクロスポリン投与群	40日																							
骨髄移植	ラット ⁴³⁾	[移植片対宿主反応 (GVHR) 治療効果] 骨髄移植後13日目からシクロスポリンを投与し、治療効果を検討	シクロスポリン 10mg/kg 20mg/kg 50mg/kg (p.o.)	シクロスポリンは確立したGVHRを抑制し、生存期間を延長した。																				
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>シクロスポリン 経口 (mg/kg)</th> <th>例数</th> <th>投与日数 (移植後)</th> <th>生存日数の中央値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非投与</td> <td>59</td> <td>対照</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>10</td> <td>毎日13-38</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>20* (10)</td> <td>19</td> <td>毎日13-38</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>16</td> <td>毎日13-90</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>18</td> <td>毎日13-38</td> <td>83</td> </tr> </tbody> </table> <p>*13-16日まで20mg/kg/日で、17日以後は10mg/kg/日に減じた。</p>	シクロスポリン 経口 (mg/kg)	例数	投与日数 (移植後)	生存日数の中央値	非投与	59	対照	31	10	10	毎日13-38	83	20* (10)	19	毎日13-38	70	20	16	毎日13-90	80
シクロスポリン 経口 (mg/kg)	例数	投与日数 (移植後)	生存日数の中央値																					
非投与	59	対照	31																					
10	10	毎日13-38	83																					
20* (10)	19	毎日13-38	70																					
20	16	毎日13-90	80																					
50	18	毎日13-38	83																					

4) 自己免疫疾患における薬理作用

①ベーチェット病；実験的自己免疫性ブドウ膜炎 (EAU) への作用 (ラット)⁴⁵⁾

網膜可溶性抗原 (S 抗原) によって引き起こされる EAU において、シクロスポリン 10mg/kg 連日投与によりブドウ膜炎は完全に阻止された。

②乾癬；角化細胞への直接作用（乾癬患者皮膚移植ヌードマウス）⁴⁶

対照のマウス（シクロスポリン非投与）では、錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見がみられたが、シクロスポリン（5又は20mg/kg、i.p.、1週間）投与群では、乾癬の組織学的特徴を示さなかった。また、蛍光性を有するダンシル化シクロスポリンを用いて組織への分布を検討したところ、表皮角化細胞中にシクロスポリン結合部位の存在が示され、シクロスポリンが直接的に角化細胞に対し作用することが示唆された。

③再生不良性貧血⁴⁷⁾

再生不良性貧血患者骨髓細胞により樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、シクロスポリンはこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。

④ネフローゼ症候群；抗GBM腎炎モデルへの作用（ラット）⁴⁸⁾

抗糸球体基底膜（抗GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルにおいて、シクロスポリン（2.5、10、20mg/kg）を抗血清投与1日後より10日間経口投与した結果、尿中蛋白排泄、尿中NAG^{*}活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させた。この作用は白血球サブユニットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。

*NAG：N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ

⑤重症筋無力症；重症筋無力症実験モデルへの作用（ラット）⁴⁹⁾

Torpedo californicus（ゴマフシビレエイ）の発電器官から調製したアセチルコリン受容体（AChR）を免疫して作製した重症筋無力症モデルラットに対し、初回免疫時、免疫応答開始後、及び追加免疫時にシクロスポリンを継続的に腹腔内投与した結果、いずれの場合においても、非投与群と比較して抗 *Torpedo californicus* AChR 抗体（異種タンパク質に対する抗体）及び抗ラット AChR 抗体（自己抗体）の力価は減少した。

⑥アトピー性皮膚炎；アトピー性皮膚炎モデルへの作用（マウス）⁵⁰⁾

本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Nga マウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

「該当資料なし」

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

◆移植患者

拒絶反応及び GVHD を抑制するため、また、シクロスポリンの副作用を軽減するために、血中濃度（トラフ値等）を測定し、適切な投与量を決定することが重要である。具体的な治療域は、移植臓器の種類、治療方法（併用薬剤数、種類及び投与量等）、治療時期、患者の状態等で異なる。

◆自己免疫疾患

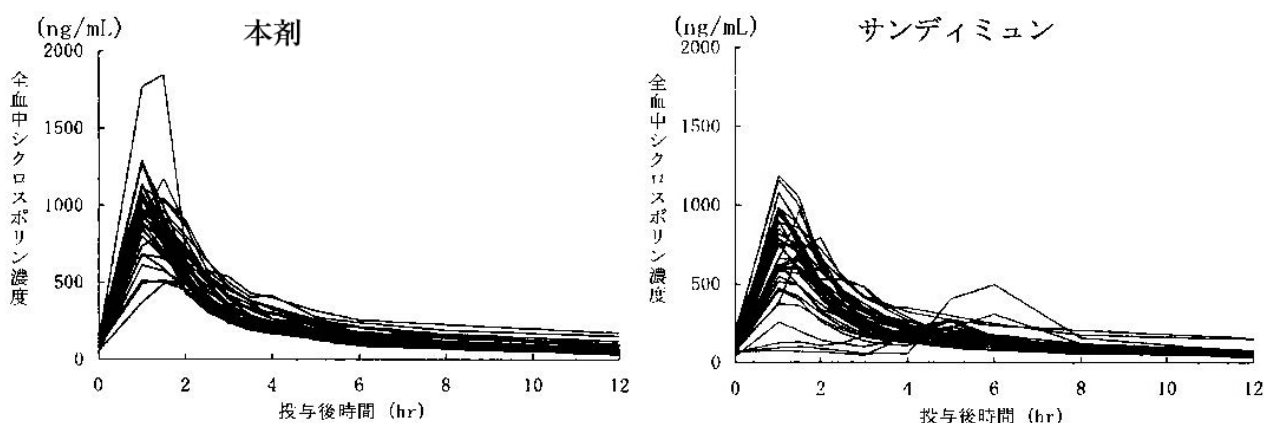
主に副作用軽減のため、シクロスポリンのトラフ値の測定が重要である。

<参考：各疾患のトラフ値に関する情報>

ベーチェット病 非感染性ぶどう膜炎	開始初期は、200ng/mL を超えないようにし、長期にわたり使用する場合は、症状の経過をみながら 150ng/mL を超えないようにすることが望ましい。
乾癬	トラフ値は 200ng/mL を超えないこと。 ⁵¹⁾
再生不良性貧血	臨床試験を含めた使用経験が少ないことから、確立した指標はないが、目標トラフ値は 150～250ng/mL を目安とする。投与が長期にわたる場合には 200ng/mL を超えないことが望ましい。
ネフローゼ症候群	初期用量から始め、1～2 ヶ月間投与して効果が出現しない場合は、トラフ値 150ng/mL を超えない範囲で経過観察する。また、6 ヶ月以上使用する場合は、100ng/mL 以下にすること。
全身型重症筋無力症	臨床試験を含めた使用経験が少ないことから、確立した指標はないが、目標トラフ値は 200ng/mL を超えないように調節すること。また、維持期においては 150ng/mL を超えないこと。 ⁵²⁾
アトピー性皮膚炎	トラフ値は 200ng/mL を超えないこと。 ⁵³⁾

(2) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁴⁾

移植後腎機能の安定した 18 例の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1 日 2 回 12 時間毎）、全血中シクロスポリン濃度を RIA 法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。



パラメータ	本剤	サンディミュン	変化率 (%)
AUC _{0-12hr} /Dose (ng・hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

平均値±S.D.

変化率 (%) = 100 × (本剤 - サンディミュン) / サンディミュン

(3) 中毒域

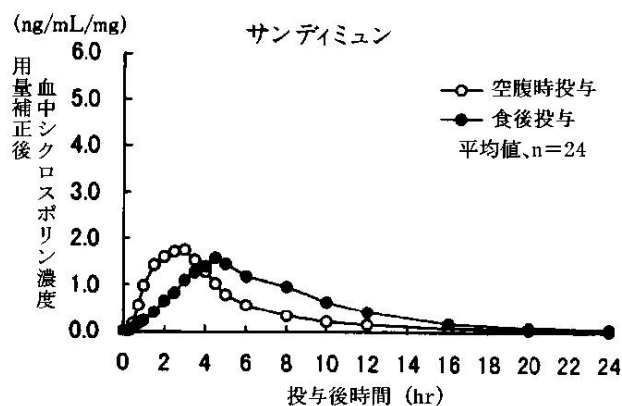
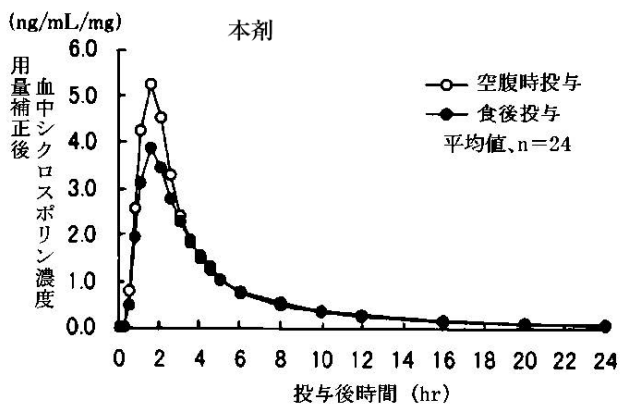
目標血中濃度（トラフ値等）の範囲は、疾患、治療方法（併用薬剤）、治療期間、患者の状態等により異なるが、長期に血中濃度が高い場合、腎機能障害等の発生が高くなることが知られている。

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

◆外国人データ⁵⁵⁾

健康成人男子 24 例に、本剤 180mg 及びサンディミュンカプセル 300mg を空腹時又は朝食後（960kcal：脂肪 54.4g 含有）単回投与し、全血中シクロスポリン濃度を RIA 法により測定した。サンディミュンでは摂食により AUC_{0-48hr} が約 36% 増加し、Tmax が約 2 倍延長したが、本剤では AUC_{0-48hr} の平均値は約 15% 減少したものの、Tmax は殆ど変化がなく、サンディミュンに比べて食事の影響が小さいことが認められた。血中濃度の推移及び薬物動態パラメータを下記に示した。



剤形	本剤			サンディミュン		
	空腹時	食後	変化率 (%)	空腹時	食後	変化率 (%)
AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)	3,514±878	2,981±865	-15.2	3,076±1099	4,174±993	35.7
C _{max} (ng/mL/mg)	1,011±192	759±237	-24.9	645±248	653±266	1.2
T _{max} (hr)	1.5±0.4	1.8±0.7	20.2	2.5±0.9	4.8±1.8	92.0
T _{1/2} (hr)	8.5±3.6	7.4±3.1	-12.9	6.9±2.9	8.3±2.8	20.3

平均値±S. D.

変化率 (%) = 100 × (食後-空腹時) / 空腹時

- ◆ グレープフルーツジュースと服用した場合、血中濃度が上昇するとの報告がある。
(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「該当資料なし」

(2) 吸収速度定数

「該当資料なし」

(3) 消失速度定数

「該当資料なし」

(4) クリアランス

「該当資料なし」

(5) 分布容積

「該当資料なし」

(6) その他

「該当資料なし」

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

「該当資料なし」

(2) パラメータ変動要因

「該当資料なし」

4. 吸収

吸収部位：上部消化管

腸肝循環：腸肝循環の影響をほとんど受けない。⁵⁶⁾

本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある。^{57)、58)}

バイオアベイラビリティ

外国人データ（健康成人 12 例にシクロスポリン 1.5mg/kg を静注、又は本剤 5mg/kg を単回投与。血中濃度測定：HPLC 法）⁵⁹⁾

絶対的バイオアベイラビリティ：38±10%

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

通過しにくい。

（脳内毛細血管内皮細胞の P 糖蛋白により能動的に排出される。）⁶⁰⁾

上記、雄ラット 30mg/kg 単回経口投与において、血液に比べ脳内濃度は僅かであった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

移行する。

- ・外国人データ（腎移植患者）⁶¹⁾

シクロスポリン 325mg を分娩 20 時間前に経口投与した後、母体及び新生児の末梢血（血清）等のシクロスポリン濃度を RIA 法により測定した結果、投与 22 時間後の母体末梢血濃度は 55ng/mL、投与 48 時間後の新生児末梢血濃度は 14ng/mL であった。なお、生後 1 週間では新生児末梢血中のシクロスポリン濃度は検出限界以下であった。

他にも、ヒトで胎盤を通過することが報告されている。^{61) ~64)}

(3) 乳汁への移行性

移行する。

- ・腎移植患者において、150mg 投与直前、3、6、9 時間後の母乳中シクロスポリン濃度は 3 時間後に最高値を示し、330～570ng/mL の範囲で推移した。⁶⁵⁾

(4) 髄液への移行性

移行しにくい。

(5) その他の組織への移行性

外国人データ (*in vitro*)⁶⁶⁾

³H-シクロスポリン (25～500ng/mL) を用い検討した結果、赤血球中に約 50%、白血球中に約 15%が取り込まれ、残りは血漿中に認められた。

(6) 血漿蛋白結合率

外国人データ (*in vitro*)⁶⁶⁾

90%以上

³H-シクロスポリン (25～500ng/mL、*in vitro*) を用い検討した結果、血漿分画中ではリポ蛋白と約 65%が結合し、約 30%がアルブミン等の他の血漿蛋白と結合していた。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主として肝で行われるが、小腸でも代謝される。

代謝経路：主な代謝物は、M1、M9、M4N 等である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

外国人データ^{67)~69)}

シクロスポリンは主としてチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

外国人データ (*in vitro*)⁷⁰⁾

代謝物 (M19、M1c9、M4N9、M1、M9、M1c、M4N) の薬理活性を、一次リンパ球刺激試験、二次リンパ球刺激試験及びマイトジェン刺激試験において検討した。二次リンパ球刺激試験において、各々シクロスポリンに対する比は、M1 と M9 で 0.16、0.14 であった以外、すべて 0.10 以下であった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に胆汁を介して糞中へ排泄される。

(2) 排泄率

外国人データ^{71)、72)}

腎機能が保たれている患者に³H-シクロスポリン 300mg を経口投与したとき、96 時間後の尿中放射線活性は投与量の 6% であった。

このうち、未変化体は 0.1% とわずかであり、主要代謝物は M17 が 1.1%、M18 は 0.5% であった。

(3) 排泄速度

「該当資料なし」

8. トランスポーターに関する情報

「該当資料なし」

9. 透析等による除去率

腹膜透析：一部灌流液中に移行するが血中濃度の 10%以下で、臨床上では除去量はほとんど無視できる程度であったとの報告がある。⁷³⁾

血液透析：ほとんど除去されない。

・外国人データ⁷⁴⁾

肝移植患者 4 例にシクロスポリン 100～200mg を 1 日 3 回投与したところ、透析後のシクロスポリンの血中クリアランスに有意な相違はみられなかった。

また、透析によって除去されたのは投与量の 1%以下であった。

直接血液灌流：「該当資料なし」

10. 特定の背景を有する患者

サンディミュンに吸収不良を示す腎移植患者における薬物動態²⁸⁾

サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す 20 例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1 日 2 回 12 時間毎）、全血中シクロスポリン濃度を RIA 法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった。

（吸収不良例：dose normalized AUC_{1-5hr} が $10ng \cdot hr/mL/mg$ 以下を参考基準値として症例検討会で判定）

パラメータ	本剤	サンディミュン
$AUC_{0-12hr}/Dose$ (ng・hr/mL/mg)	32.2 ± 8.3	17.4 ± 6.8
$C_{max}/Dose$ (ng/mL/mg)	10.49 ± 3.00	3.93 ± 1.87
$C_{min}/Dose$ (ng/mL/mg)	0.77 ± 0.26	0.58 ± 0.23
T_{max} (hr)	1.4 ± 0.5	2.4 ± 1.1

平均値±S.D.

11. その他

「該当資料なし」

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 1.2 アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。 [9.7.1 参照]
- 1.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、C_{max}）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるため、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。 [7.1、8.2、8.3、16.1.1、16.1.2 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビル、ペマフィブラートを投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.3 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者 [9.2、9.3、10.2 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定すること。〔7.2 参照〕
- 8.2 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）が生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは原則として行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。〔1.3、16.1.1、16.1.2 参照〕
- 8.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しており、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため、本剤とサンディミュンを同時に用いることは避けること。〔1.3、16.1.1、16.1.2 参照〕
- 8.4 腎・肝・膵機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST、ALT、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.1、11.1.2、11.1.7 参照〕
- 8.5 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔11.1.4 参照〕
- 8.6 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。〔10.2、11.1.11 参照〕
- 8.7 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
- 8.8 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。〔11.1.3 参照〕
- 8.9 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。

〈ベーチェット病〉

- 8.10 神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。〔9.1.7、11.1.12 参照〕

〈ネフローゼ症候群〉

- 8.11 特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN 等）の変動に注意すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.12 リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。

8.13 活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脾機能障害のある患者

脾機能が悪化するおそれがある。

9.1.2 高血圧症の患者

血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。

9.1.3 感染症のある患者

免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。

9.1.4 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者

免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。

9.1.5 PUVA療法を含む紫外線療法中の患者

[10.2 参照]

9.1.6 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。

9.1.7 神経ベーチェット病の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。 [8.10 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。 [2.3、10.2 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

「設定されていない」

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている^{59)~62)}。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある⁷⁵⁾。

（解説）

<報告事例>

海外において、サンディミュン又は本剤を投与した腎移植患者 405 件の妊娠調査において、304 件（75%）が生児出産で奇形はみられていないが、低体重児、未熟児の出産率が高く、特に腎機能低下例では母体の移植片拒絶の危険が高いことが報告されている⁷⁶⁾。海外において、シクロスポリン服用中の心移植患者が妊娠中に胎児の血液からシクロスポリンを検出したこと^{62)、64)}、シクロスポリン服用中の腎移植患者が妊娠中にシクロスポリンの胎盤通過を確認したこと⁶³⁾、シクロスポリン服用中の腎移植患者の母体と胎児の組織で同程度のシクロスポリン濃度を検出したことが報告されている⁵⁹⁾。また、全臓器移植後妊娠登録機関（NTPR：National Transplantation Pregnancy Registry）から、各臓器移植後（腎臓、膵臓、肝臓、心臓）にシクロスポリンを含む複数の免疫抑制剤での治療を受けていた妊婦 2368 例（2453 児）において、早産及び低出生体重、先天奇形が報告されている⁷⁵⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2 参照]

なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 一般に小児での多毛の発現率（10～18％）は成人（2～6％）に比べ高い傾向がある。

9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35％前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32％）に比べ小児（26～41％）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18％）、ALP 上昇（7％前後）の発現が成人（多毛：2～3％、ALP 上昇：1％前後）に比べ高かった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

7. 相互作用

10. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等） [2.4 参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く） （プログラフ） [2.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン （リバロ） ロスバスタチン （クレストール） [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇（ピタバスタチン：C _{max} 6.6 倍、AUC4.6 倍、ロスバスタチン：C _{max} 10.6 倍、AUC7.1 倍）し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇する。
ボセンタン （トラクリア） [2.2 参照]	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約 50% 低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンは CYP3A4 を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン （ラジレス） [2.2 参照]	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンの C _{max} が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍に上昇した。	本剤の P 糖蛋白阻害によりアリスキレンの P 糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル （スンペプラ） [2.2 参照]	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
バニプレビル （バニヘップ） グラゾプレビル （グラジナ） [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
ペマフィブラート （パルモディア） [2.2 参照]	ペマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター及び CYP3A 阻害により、ペマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる。



(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法を含む紫外線療法 [9.1.5 参照]	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブ CD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) 製剤等 [8.6 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・ トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
	高カリウム血症があらわれおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプ リスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 コビシスタットを含有する 製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリペントール	本剤の血中濃度が上昇する ことがあるので、併用する 場合には血中濃度を参考に 投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が 高い場合、腎障害等の副作 用があらわれやすくなるの で、患者の状態を十分に観 察すること。	代謝酵素の抑制又は競合 により、本剤の代謝が阻 害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内 内容排出時間が短縮される ため、本剤の吸収が増加 すると考えられる。
アセタゾラミド カルベジロール ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇する ことがあるので、本剤服用 時は飲食を避けることが望 ましい。	グレープフルーツジュース が腸管の代謝酵素を阻 害することによると考え られる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下する ことがあるので、併用する 場合には血中濃度を参考に 投与量を調節すること。特 に、移植患者では拒絶反応 の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素 誘導作用により本剤の代 謝が促進されると考えら れる。
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸 収を阻害すると考えられ る。
テルビナフィン		機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
レテルモビル		レテルモビルの CYP3A 阻害により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の有機アニオントランスポーター阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	リトナビルの CYP3A4 阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及び P 糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。
コルヒチン [2.3、9.2、9.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤の P 糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トルバプタン チカグレロル レンバチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。
グレカプレビル・ピブレンタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター、P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害により、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。
カスポファンギン	カスポファンギンの AUC が増加したとの報告がある。また、併用により一過性の AST 及び ALT の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンブリセentan	本剤との併用によりアンブリセentanの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。

アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
外用活性型ビタミンD ₃ 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD ₃ による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルロンボパグ	エルロンボパグの血中濃度が低下したとの報告 ⁷⁵⁾ 及び高値を示したとの報告 ²²⁾ がある。	機序は不明である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 腎障害（5%以上）

腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。また、器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）があらわれることがある。移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤〔10.1、10.2参照〕との併用により起こりやすい。なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。〔8.4参照〕

11.1.2 肝障害、肝不全（1%～5%未満）

肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST、ALT、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔8.4参照〕

11.1.3 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（1%未満）

全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うと

ともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。 [8.8 参照]

11.1.4 感染症（1%～5%未満）

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等）を併発することがある。アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがある。 [8.5 参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.7 急性膵炎（1%未満）

初期症状として上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[8.4 参照]

11.1.8 血栓性微小血管障害

溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（1%未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.9 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）

11.1.10 横紋筋融解症（1%未満）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 悪性腫瘍（1%未満）

他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）の発現の可能性が高まることある。 [8.6 参照]

〈ベーチェット病〉

11.1.12 神経ベーチェット病症状（1%～5%未満）

神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [8.10 参照]

〈全身型重症筋無力症〉

11.1.13 クリーゼ（頻度不明）

使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症	—	—	発疹	—
循環器	—	血圧上昇	—	—
血液	—	—	貧血、白血球減少	—
消化器	—	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	—
皮膚	多毛	—	脱毛、ざ瘡	—
精神神経系	—	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛
代謝異常	—	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	—
感覚器	—	—	耳鳴、難聴	視力障害
筋骨格系	—	—	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛
その他	—	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する使用成績調査を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

「設定されていない」

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

13.2 処置

服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。

15.1.2 長期にわたり PUVA 療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。

15.1.3 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。

15.1.4 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

「該当資料なし」

(3) その他の薬理試験

「該当資料なし」

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

「該当資料なし」

(2) 反復投与毒性試験

「該当資料なし」

(3) 遺伝毒性試験

「該当資料なし」

(4) がん原性試験

「該当資料なし」

(5) 生殖発生毒性試験

「該当資料なし」

(6) 局所刺激性試験

「該当資料なし」

(7) その他の特殊毒性

変異原性試験⁷⁸⁾

ネズミチフス菌を用いた *in vitro* の復帰変異試験、CD-1 系雌雄マウスを用いた *in vivo* の小核試験、チャイニーズハムスターを用いた *in vivo* の骨髓細胞の染色体検査及び骨髓赤血球の小核試験、CD-1 系雄マウスを用いた *in vivo* の優性致死試験のいずれにおいても変異原性は示されなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：シクロスポリンカプセル 10mg・25mg・50mg 「サンド」 劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：シクロスポリン 劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前まで PTP 包装のまま保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：作成予定

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サンディムン点滴静注用 250mg、サンディムン内用液 10%、
パピロックミニ点眼液 0.1%
ネオーラル内用液 10%、ネオーラル 10mg・25mg・50mg カプセル
同 効 薬：タクロリムス

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
シクロスポリン カプセル 10mg 「サンド」	2018年 2月15日	23000AMX00269000	2021年 12月10日	2022年 3月9日
シクロスポリン カプセル 25mg 「サンド」	2018年 2月15日	23000AMX00270000	2021年 12月10日	2022年 3月9日
シクロスポリン カプセル 50mg 「サンド」	2018年 2月15日	23000AMX00271000	2021年 12月10日	2022年 3月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

「該当しない」

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

「該当しない」

11. 再審査期間

「該当しない」

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
シクロスポリン カプセル 10mg 「サンド」	3999004M3137	3999004M3137	128791201	622879101
シクロスポリン カプセル 25mg 「サンド」	3999004M4133	3999004M4133	128792901	622879201
シクロスポリン カプセル 50mg 「サンド」	3999004M5130	3999004M5130	128793601	622879301

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) El Tayar, N. et al. : J. Med. Chem. 1993;36 (24) :3757-3764 (PMID:8254605)
- 2) 打田和治ほか : 今日の移植 1999;12 (Suppl.) :65-77
- 3) 岡崎 肇ほか : 今日の移植 1999;12 (Suppl.) :79-85
- 4) 大島伸一ほか : 今日の移植 1999;12 (Suppl.) :43-64
- 5) 橋倉泰彦ほか : 今日の移植 1999;12 (Suppl.) :99-107
- 6) 橋倉泰彦ほか : 今日の移植 1999;12 (Suppl.) :109-115
- 7) 猪股裕紀洋ほか : 今日の移植 1999;12 (Suppl.) :117-123
- 8) Eisen, H. J. et al. : Transplantation 1999;68 (5) :663-671 (PMID:10507486)
- 9) Olivari, M. T. et al. : Circulation 1990;82 (5 Suppl.) :IV276-IV280 (PMID:2225416)
- 10) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994;107 (2) :460-471 (PMID:8302065)
- 11) Palmer, S. M. et al. : Chest 1999;116 (1) :127-133 (PMID:10424515)
- 12) Odorico JS, et al. : Clinical Transplants. 1998; 1997 :157-166 (PMID: 9919400)
- 13) Cantarovich, D. et al. : Kidney Int. 1998;54 (4) :1351-1356 (PMID:9767555)
- 14) Grant, D. et al. : Lancet 1990;335 (8683) :181-184 (PMID:1967664)
- 15) Jan, D. et al. : J. Pediatr. Surg. 1999;34 (5) :841-844 (PMID:10359192)
- 16) 村田 誠ほか : 今日の移植 1999;12 (Suppl.) :87-98
- 17) Fujino, Y. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 1999;43 (4) :318-326 (PMID:10482480)
- 18) 原田昭太郎ほか : 西日本皮膚科 1998;60 (6) :832-841
- 19) 原田昭太郎ほか : 西日本皮膚科 1998;60 (6) :842-848
- 20) 溝口秀昭ほか : Biotherapy 1998;12 (11) :1459-1472
- 21) ネオーラルカプセル、および同内用液 : 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ETB115E1202 試験)
- 22) ネオーラルカプセル、および同内用液 : 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ETB115E1201 試験)
- 23) 小山哲夫ほか : 腎と透析 1998;45 (6) :823-836
- 24) ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会 : 臨床皮膚科 2009;63 (1) :73-82
- 25) アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験
- 26) Tindall, R. S. A. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 1993;681 (-) :539-551 (PMID:8357194)
- 27) Ota, K. et al. : Clin. Nephrol. 2000;53 (3) :182-187 (PMID:10749296)
- 28) 高原史郎ほか : 今日の移植 1999;12 (Suppl.) :25-41
- 29) ネオーラルカプセル、および同内用液 : ネオーラルの腎移植に対する特別調査
- 30) Liu, J. et al. : Cell 1991;66 (4) :807-815 (PMID:1715244)
- 31) Clipstone, N. A. et al. : Nature 1992;357 (6380) :695-697 (PMID:1377362)
- 32) Hess, A. D. et al. : Transplant. Proc. 1981;13 (1 Pt. 1) :374-378 (PMID:6455794)
- 33) Wiesinger, D. et al. : Immunobiology 1979;156 (4-5) :454-463
- 34) Andrus, L. et al. : Scand. J. Immunol. 1982;15 (5) :449-458 (PMID:6808656)

- 35) 松本達二ほか：薬理と治療 1991;19 (5) :1753-1761
- 36) 薬理試験の概略 (ネオーラル：2001年6月20日承認、申請資料ホ.)
- 37) Dunn, D.C. et al. : Transplantation 1979;27 (5) :359-361 (PMID:373195)
- 38) Homan, W.P. et al. : Surgery 1980;88 (1) :168-173 (PMID:6992318)
- 39) Williams, J.W. et al. : J.Surg.Res. 1982;32 (6) :576-585 (PMID:7045528)
- 40) Calne, R.Y. et al. : Lancet 1978;1 (8075) :1183-1185 (PMID:77948)
- 41) Norin, A.J. et al. : Transplantation 1982;34 (6) :372-375 (PMID:6760496)
- 42) McMaster, P. et al. : Br.Med.J. 1980;280 (6212) :444-445 (PMID:6989429)
- 43) Craddock, G.N. et al. : Transplantation 1983;35 (4) :284-288 (PMID:6836707)
- 44) Borel, J.F. : Transplant.Proc. 1981;13 (1 Pt.1) :344-348 (PMID:7022850)
- 45) Nussenblatt, R.B. et al. : J.Clin.Invest. 1981;67 (4) :1228-1231 (PMID:7204576)
- 46) 乾癬患者皮膚移植ヌードマウスへの作用
- 47) Nakao, S. et al. : Exp.Hematol. 1995;23 (5) :433-438 (PMID:7720814)
- 48) Nagamatsu, T. et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1992;58 (1) :27-36 (PMID:1640660)
- 49) Drachman, D.B. et al. : Clin. Immunol. Immunopathol. 1985;34 (2) :174-188
- 50) ネオーラルカプセル、および同内用液：アトピー性皮膚炎モデルへのシクロスポリンの作用
- 51) 中川秀己ほか：日本皮膚科学会雑誌 2004;114 (6) :1093-1105
- 52) 村井弘之ほか：神経内科 2007;66 (4) :393-399
- 53) 五十嵐敦之ほか：臨床皮膚科 2009;63 (13) :1049-1054
- 54) 高原史郎ほか：今日の移植 1999;12 (Suppl.) :5-24
- 55) Mueller, E.A. et al. : Pharm.Res. 1994;11 (1) :151-155 (PMID:8140046)
- 56) Venkataramanan, R. et al. : Transplant.Proc. 1985;17 (1 Pt.1) :286-289 (PMID:21151751)
- 57) ネオーラルカプセル、および同内用液：肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール
- 58) ネオーラルカプセル、および同内用液：高脂肪食の薬物動態に対する影響
- 59) Ku, Y.M. et al. : J.Clin.Pharmacol. 1998;38 (10) :959-965 (PMID:9807978)
- 60) Shirai, A. et al. : Biochim.Biophys.Acta. 1994;1222 (3) :400-404 (PMID:7913624)
- 61) Flechner, S.M. et al. : Am.J.Kidney Dis. 1985;5 (1) :60-63 (PMID:3155592)
- 62) Baxi, L. V. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;169 (1) :33-34 (PMID:8333472)
- 63) Burrows, D. A. et al. : Obstet. Gynecol. 1988;72 (3) :459-461 (PMID:3043294)
- 64) Lowenstein, B. R. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1988;158 (3) :589-590
- 65) 井田孔明ほか：周産期医学 1992;22 (6) :865-868
- 66) Lemaire, M. et al. : J.Pharm.Pharmacol. 1982;34 (11) :715-718 (PMID:6129301)
- 67) Kronbach T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1988; 43 (6) :630-635 (PMID:3378384)
- 68) Combalbert J, et al. : Drug Metab Dispos. 1989; 17 (2) :197-207 (PMID:2565211)
- 69) Wood AJ, et al. : Transplant Proc. 1983; 15 (4) (Suppl.1/2) :2409-2412
- 70) Copeland, K.R. et al. : Clin.Chem. 1990;36 (2) :225-229 (PMID:2137384)

71) Maurer, G. : Transplant.Proc. 1985;17 (4, Suppl. 1) :19-26 (PMID:3895660)

- 72) Beveridge T, : Cyclosporin A; Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A. 1982; 35-44
- 73) 熊野和雄ほか : 移植 1988;23 (3) :266-273
- 74) Venkataramanan, R. et al. : J.Clin.Pharmacol. 1984;24 (11-12) :528-531 (PMID:6392355)
- 75) Coscia, L. A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014;28 (8) :1174-1187 (PMID:25175414)
- 76) Armenti, V.T. et al. : Transplant.Proc. 1998;30 (5) :1732-1734 (PMID:9723259)
- 77) ネオーラルカプセル、および同内用液 : エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用 (201583 試験)
- 78) Matter, B.E. et al. : Mutat.Res. 1982;105 (4) :257-264 (PMID:7133032)

2. その他の参考文献

「特になし」

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

<参考>

先発医薬品ネオーラルは、アメリカ、イギリスなど世界 90 カ国以上で承認されている。
(2021 年 12 月現在)

◆イギリス (カプセル：2021 年 2 月、内用液：2021 年 2 月)

出典：SPC

効能又は効果	用法及び用量
Solid organ transplantation Prevention of graft rejection following solid organ transplantation. Treatment of transplant cellular rejection in patients previously receiving other immunosuppressive agents.	Treatment with Neoral should be initiated within 12 hours before surgery at a dose of <u>10 to 15 mg/kg</u> given in 2 divided doses. This dose should be maintained as the daily dose for 1 to 2 weeks post-operatively, being gradually reduced in accordance with blood levels according to local immunosuppressive protocols until a recommended maintenance dose of about <u>2 to 6 mg/kg</u> given in 2 divided doses is reached. When Neoral is given with other immunosuppressants (e.g. with corticosteroids or as part of a triple or quadruple medicinal product therapy), lower doses (e.g. <u>3 to 6 mg/kg</u> given in 2 divided doses for the initial treatment) may be used.

<p>Bone marrow transplantation</p> <p>Prevention of graft rejection following allogeneic bone marrow and stem cell transplantation.</p> <p>Prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD).</p>	<p>The initial dose should be given on the day before transplantation. In most cases, Sandimmun concentrate for solution for infusion is preferred for this purpose. The recommended intravenous dose is 3 to 5 mg/kg/day. Infusion is continued at this dose level during the immediate post-transplant period of up to 2 weeks, before a change is made to oral maintenance therapy with Neoral at daily doses of about <u>12.5 mg/kg</u> given in 2 divided doses.</p> <p>Maintenance treatment should be continued for at least 3 months (and preferably for 6 months) before the dose is gradually decreased to zero by 1 year after transplantation.</p> <p>If Neoral is used to initiate therapy, the recommended daily dose is <u>12.5 to 15 mg/kg</u> given in 2 divided doses, starting on the day before transplantation.</p> <p>Higher doses of Neoral, or the use of Sandimmun intravenous therapy, may be necessary in the presence of gastrointestinal disturbances which might decrease absorption.</p> <p>In some patients, GVHD occurs after discontinuation of ciclosporin treatment, but usually responds favourably to reintroduction of therapy. In such cases an initial oral loading dose of <u>10 to 12.5 mg/kg</u> should be given, followed by daily oral administration of the maintenance dose previously found to be satisfactory. Low doses of Neoral should be used to treat mild, chronic GVHD.</p>
---	--

<p>Endogenous uveitis</p> <p>Treatment of sight-threatening intermediate or posterior uveitis of non-infectious aetiology in patients in whom conventional therapy has failed or caused unacceptable side effects.</p> <p>Treatment of Behçet uveitis with repeated inflammatory attacks involving the retina in patients without neurological manifestations.</p>	<p>For inducing remission, initially 5 mg/kg/day orally given in 2 divided doses are recommended until remission of active uveal inflammation and improvement in visual acuity are achieved. In refractory cases, the dose can be increased to <u>7 mg/kg/day</u> for a limited period.</p> <p>To achieve initial remission, or to counteract inflammatory ocular attacks, systemic corticosteroid treatment with daily doses of 0.2 to 0.6 mg/kg prednisone or an equivalent may be added if Neoral alone does not control the situation sufficiently. After 3 months, the dose of corticosteroids may be tapered to the lowest effective dose.</p> <p>For maintenance treatment, the dose should be slowly reduced to the lowest effective level. During the remission phases, this should not exceed 5 mg/kg/day.</p> <p>Infectious causes of uveitis should be ruled out before immunosuppressants can be used.</p>
<p>Nephrotic syndrome</p> <p>Steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome, due to primary glomerular diseases such as minimal change nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, or membranous glomerulonephritis.</p> <p>Neoral can be used to induce and maintain remissions. It can also be used to maintain steroid-induced remission, allowing withdrawal of steroids.</p>	<p>For inducing remission, the recommended daily dose is given in 2 divided oral doses.</p> <p>If the renal function (except for proteinuria) is normal, the recommended daily dose is the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adults: <u>5 mg/kg</u> • children: <u>6 mg/kg</u> <p>In patients with impaired renal function, the initial dose should not exceed <u>2.5 mg/kg/day</u>.</p> <p>The combination of Neoral with low doses of oral corticosteroids is recommended if the effect of Neoral alone is not satisfactory, especially in steroid-resistant patients.</p> <p>Time to improvement varies from 3 to 6 months depending on the type of glomerulopathy. If no improvement has been observed after this time to improvement period, Neoral therapy should be discontinued.</p> <p>The doses need to be adjusted individually according to efficacy (proteinuria) and safety, but should not exceed <u>5 mg/kg/day</u> in adults and <u>6 mg/kg/day</u> in children.</p> <p>For maintenance treatment, the dose should be slowly reduced to the lowest effective level.</p>

<p><u>Rheumatoid arthritis</u></p> <p>Treatment of severe, active rheumatoid arthritis.</p>	<p>Rheumatoid arthritis</p> <p>For the first 6 weeks of treatment the recommended dose is 3 mg/kg/day orally given in 2 divided doses. If the effect is insufficient, the daily dose may then be increased gradually as tolerability permits, but should not exceed 5 mg/kg. To achieve full effectiveness, up to 12 weeks of Neoral therapy may be required.</p> <p>For maintenance treatment the dose has to be titrated individually to the lowest effective level according to tolerability.</p> <p>Neoral can be given in combination with low-dose corticosteroids and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Neoral can also be combined with low-dose weekly methotrexate in patients who have insufficient response to methotrexate alone, by using 2.5 mg/kg Neoral in 2 divided doses per day initially, with the option to increase the dose as tolerability permits.</p>
<p>Psoriasis</p> <p>Treatment of severe psoriasis in patients in whom conventional therapy is inappropriate or ineffective.</p>	<p>Neoral treatment should be initiated by physicians with experience in the diagnosis and treatment of psoriasis. Due to the variability of this condition, treatment must be individualised. For inducing remission, the recommended initial dose is <u>2.5 mg/kg/day</u> orally given in 2 divided doses. If there is no improvement after 1 month, the daily dose may be gradually increased, but should not exceed 5 mg/kg. Treatment should be discontinued in patients in whom sufficient response of psoriatic lesions cannot be achieved within 6 weeks on 5 mg/kg/day, or in whom the effective dose is not compatible with the established safety guidelines.</p> <p>Initial doses of 5 mg/kg/day are justified in patients whose condition requires rapid improvement. Once satisfactory response is achieved, Neoral may be discontinued and subsequent relapse managed with re-introduction of Neoral at the previous effective dose. In some patients, continuous maintenance therapy may be necessary.</p> <p>For maintenance treatment, doses have to be titrated individually to the lowest effective level, and should not exceed 5 mg/kg/day.</p>

<p>Atopic dermatitis</p> <p>Neoral is indicated in patients with severe atopic dermatitis when systemic therapy is required.</p>	<p>Neoral treatment should be initiated by physicians with experience in the diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Due to the variability of this condition, treatment must be individualised. The recommended dose range is <u>2.5 to 5 mg/kg/day</u> given in 2 divided oral doses. If a starting dose of <u>2.5 mg/kg/day</u> does not achieve a satisfactory response within 2 weeks, the daily dose may be rapidly increased to a maximum of 5 mg/kg. In very severe cases, rapid and adequate control of the disease is more likely to occur with a starting dose of 5 mg/kg/day. Once satisfactory response is achieved, the dose should be reduced gradually and, if possible, Neoral should be discontinued. Subsequent relapse may be managed with a further course of Neoral.</p> <p>Although an 8-week course of therapy may be sufficient to achieve clearing, up to 1 year of therapy has been shown to be effective and well tolerated, provided the monitoring guidelines are followed.</p>
--	---

(注意)

- _____部の用法及び用量については、日本の承認事項と異なる。
-部の効能又は効果、用法及び用量は日本で承認されていない。
- 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

◆アメリカ（2015年3月）

出典：米国先発医薬品の添付文書

効能又は効果	用法及び用量
<p>Kidney, Liver, and Heart Transplantation</p> <p>Neoral is indicated for the prophylaxis of organ rejection in kidney, liver, and heart allogeneic transplants. Neoral has been used in combination with azathioprine and corticosteroids.</p>	<p>The initial oral dose of Neoral can be given 4 to 12 hours prior to transplantation or be given postoperatively. The initial dose of Neoral varies depending on the transplanted organ and the other immunosuppressive agents included in the immunosuppressive protocol. In newly transplanted patients, the initial oral dose of Neoral is the same as the initial oral dose of Sandimmune. Suggested initial doses are available from the results of a 1994 survey of the use of Sandimmune in US transplant centers. The mean±SD initial doses were 9±3 mg/kg/day for renal transplant patients (75 centers), 8±4 mg/kg/day for liver transplant patients (30 centers), and 7±3 mg/kg/day for heart transplant patients (24 centers). Total daily doses were divided into two equal daily doses. The Neoral dose is subsequently adjusted to achieve a pre-defined cyclosporine blood concentration. If cyclosporine trough blood concentrations are used, the target range is the same for Neoral as for Sandimmune. Using the same trough concentration target range for Neoral as for Sandimmune results in greater cyclosporine exposure when Neoral is administered. Dosing should be titrated based on clinical assessments of rejection and tolerability. Lower Neoral doses may be sufficient as maintenance therapy.</p> <p>Adjunct therapy with adrenal corticosteroids is recommended initially. Different tapering dosage schedules of prednisone appear to achieve similar results. A representative dosage schedule based on the patient's weight started with 2.0 mg/kg/day for the first 4 days tapered to 1.0 mg/kg/day by 1 week, 0.6 mg/kg/day by 2 weeks, 0.3 mg/kg/day by 1 month, and 0.15 mg/kg/day by 2 months and thereafter as a maintenance dose. Steroid doses may be further tapered on an individualized basis depending on status of patient and function of graft. Adjustments in dosage of prednisone must be made according to the clinical situation.</p>

<p><u>Rheumatoid Arthritis</u></p> <p>Neoral is indicated for the treatment of patients with severe active, rheumatoid arthritis where the disease has not adequately responded to methotrexate. Neoral can be used in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients who do not respond adequately to methotrexate alone.</p>	<p>The initial dose of Neoral is 2.5 mg/kg/day, taken twice daily as a divided (BID) oral dose. Salicylates, NSAIDs, and oral corticosteroids may be continued. Onset of action generally occurs between 4 and 8 weeks. If insufficient clinical benefit is seen and tolerability is good (including serum creatinine less than 30% above baseline), the dose may be increased by 0.5–0.75 mg/kg/day after 8 weeks and again after 12 weeks to a maximum of 4 mg/kg/day. If no benefit is seen by 16 weeks of therapy, Neoral therapy should be discontinued.</p> <p>Dose decreases by 25%–50% should be made at any time to control adverse events, e.g., hypertension elevations in serum creatinine (30% above patient’s pretreatment level) or clinically significant laboratory abnormalities.</p> <p>If dose reduction is not effective in controlling abnormalities or if the adverse event or abnormality is severe, Neoral should be discontinued. The same initial dose and dosage range should be used if Neoral is combined with the recommended dose of methotrexate. Most patients can be treated with Neoral doses of 3 mg/kg/day or below when combined with methotrexate doses of up to 15 mg/week.</p> <p>There is limited long-term treatment data. Recurrence of rheumatoid arthritis disease activity is generally apparent within 4 weeks after stopping cyclosporine.</p>
--	--

<p>Psoriasis</p> <p>Neoral is indicated for the treatment of adult, nonimmunocompromised patients with severe (i.e., extensive and/or disabling), recalcitrant, plaque psoriasis who have failed to respond to at least one systemic therapy (e.g., PUVA, retinoids, or methotrexate) or in patients for whom other systemic therapies are contraindicated, or cannot be tolerated. While rebound rarely occurs, most patients will experience relapse with Neoral as with other therapies upon cessation of treatment.</p>	<p>The initial dose of Neoral should be <u>2.5 mg/kg/day</u>. Neoral should be taken twice daily, as a divided (1.25 mg/kg BID) oral dose. Patients should be kept at that dose for at least 4 weeks, barring adverse events. If significant clinical improvement has not occurred in patients by that time, the patient's dosage should be increased at 2-week intervals. Based on patient response, dose increases of approximately 0.5 mg/kg/day should be made to a maximum of <u>4.0 mg/kg/day</u>.</p> <p>Dose decreases by 25% to 50% should be made at any time to control adverse events, e.g., hypertension, elevations in serum creatinine ($\geq 25\%$ above the patient's pretreatment level), or clinically significant laboratory abnormalities. If dose reduction is not effective in controlling abnormalities, or if the adverse event or abnormality is severe, Neoral should be discontinued.</p> <p>Patients generally show some improvement in the clinical manifestations of psoriasis in 2 weeks. Satisfactory control and stabilization of the disease may take 12 to 16 weeks to achieve. Results of a dose-titration clinical trial with Neoral indicate that an improvement of psoriasis by 75% or more (based on PASI) was achieved in 51% of the patients after 8 weeks and in 79% of the patients after 16 weeks. Treatment should be discontinued if satisfactory response cannot be achieved after 6 weeks at 4 mg/kg/day or the patient's maximum tolerated dose. Once a patient is adequately controlled and appears stable the dose of Neoral should be lowered, and the patient treated with the lowest dose that maintains an adequate response (this should not necessarily be total clearing of the patient). In clinical trials, cyclosporine doses at the lower end of the recommended dosage range were effective in maintaining a satisfactory response in 60% of the patients. Doses below 2.5 mg/kg/day may also be equally effective.</p> <p>Upon stopping treatment with cyclosporine, relapse will occur in approximately 6 weeks (50% of the patients) to 16 weeks (75% of the patients). In the majority of patients rebound does not occur after cessation of treatment with cyclosporine. Thirteen cases of transformation of chronic plaque psoriasis to more severe forms of psoriasis have been reported. There were 9 cases of pustular and 4 cases of erythrodermic psoriasis. Long term experience with Neoral in psoriasis patients is limited and continuous treatment for extended periods greater than one year is not recommended. Alternation with other forms of treatment should be considered in the long term management of patients with this life long disease.</p>
---	---

(注意)

- _____部の用法及び用量については、日本の承認事項と異なる。
- _____部の効能又は効果、用法及び用量は日本で承認されていない。
- 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国先発医薬品の添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている^{59) ~62)}。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある⁷³⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

出典	記載内容
米国先発医薬品の添付文書 (2015年3月)	<p>Pregnancy Pregnancy Category C</p> <p>Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits. Cyclosporine gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg and rabbits up to 30 mg/kg per day orally.) Only at dose levels toxic to dams, were adverse effects seen in reproduction studies in rats. Cyclosporine has been shown to be embryo- and fetotoxic in rats and rabbits following oral administration at maternally toxic doses. Fetal toxicity was noted in rats at 0.8 and rabbits at 5.4 times the transplant doses in humans of 6.0 mg/kg, where dose corrections are based on body surface area. Cyclosporine was embryo- and fetotoxic as indicated by increased pre- and postnatal mortality and reduced fetal weight together with related skeletal retardation.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women therefore, Neoral should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>In pregnant transplant recipients who are being treated with immunosuppressants the risk of premature birth is increased. The following data represent the reported outcomes of 116 pregnancies in women receiving cyclosporine during pregnancy, 90% of whom were transplant patients, and most of whom received cyclosporine throughout the entire gestational period. The only consistent patterns of abnormality were premature birth (gestational period of 28 to 36 weeks) and low birth weight for gestational age. Sixteen fetal losses occurred. Most of the pregnancies (85 of 100) were complicated by disorders; including, preeclampsia, eclampsia, premature labor, abruptio placentae, oligohydramnios, Rh incompatibility, and fetoplacental dysfunction. Pre-term delivery occurred in 47%. Seven malformations were reported in 5 viable infants and in 2 cases of fetal loss. Twenty-eight percent of the infants were small for gestational age. Neonatal complications occurred in 27%. Therefore, the risks and benefits of using Neoral during pregnancy should be carefully weighed.</p> <p>A limited number of observations in children exposed to cyclosporine in utero are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal.</p> <p>Because of the possible disruption of maternal-fetal interaction, the risk/benefit ratio of using Neoral in psoriasis patients during pregnancy should carefully be weighed with serious consideration for discontinuation of Neoral.</p> <p>The alcohol content of the Neoral formulations should also be taken into account in pregnant women.</p>

	<p>Nursing Mothers</p> <p>Cyclosporine is present in breast milk. Because of the potential for serious adverse drug reactions in nursing infants from Neoral, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. Neoral contains ethanol. Ethanol will be present in human milk at levels similar to that found in maternal serum and if present in breast milk will be orally absorbed by a nursing infant.</p>
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2022年2月)

<参考> オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国先発医薬品の添付文書とは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2 参照]</p> <p>なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。</p> <p>9.7.2 一般に小児での多毛の発現率(10~18%)は成人(2~6%)に比べ高い傾向がある。</p> <p>9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度(35%前後)であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果(サンディミュン内用液及びカプセルでの成績)では成人(18~32%)に比べ小児(26~41%)で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛(10~18%)、ALP上昇(7%前後)の発現が成人(多毛:2~3%、ALP上昇:1%前後)に比べ高かった。</p>
--

出典	記載内容
米国先発医薬品の添付文書 (2015年3月)	<p>Pediatric Use</p> <p>Although no adequate and well-controlled studies have been completed in children, transplant recipients as young as one year of age have received Neoral with no unusual adverse effects. The safety and efficacy of Neoral treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis or psoriasis below the age of 18 have not been established.</p>

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

「該当資料なし」

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

「該当資料なし」

2. その他の関連資料

「該当資料なし」

製造販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1